



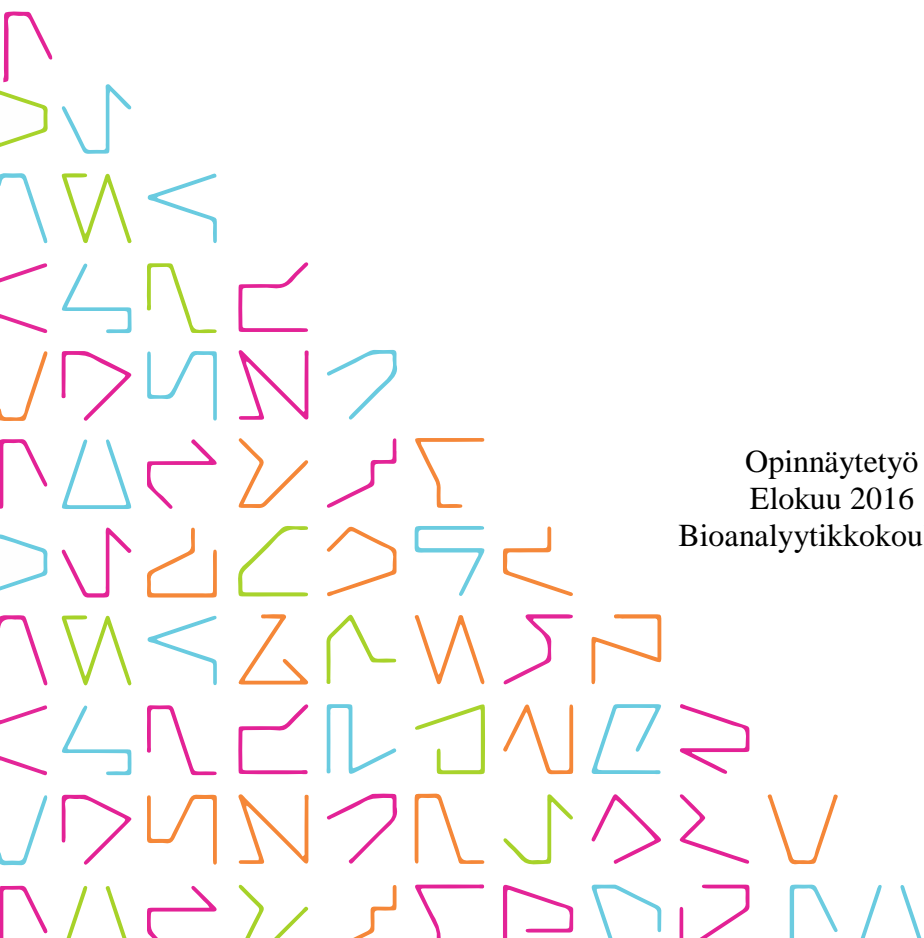
TAMPEREEN
AMMATTIKORKEAKOULU

ROTEM®-HYTYMISTUTKIMUSTEN KÄYTTÖAIHEET JA VAIKUTUKSET POTILAAN HOITON TAYS:SSA

Jolanna Mäkelä

Elina Mäntylä

Opinnäytetyö
Elokuu 2016
Bioanalytikkokoulutus



TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytikkokoulutus

MÄKELÄ JOLANNA & MÄNTYLÄ ELINA:

ROTEM®-hyytymistutkimusten käyttöaiheet ja vaikutukset potilaan hoitoon TAYS:ssa

Opinnäytetyö 4 sivua, joista liitteitä 1 sivu
Elokuu 2016

ROTEM®-tutkimus mittaa kokoveren hyytymistaipumusta. Sillä voidaan kuvata koko hyytymisprosessia hyytymisen käynnistymisestä hyytymän hajoamiseen asti. ROTEM tuottaa tietoa hemostaasiin vaikuttavista tekijöistä ja antaa kuvan hyytymän kinetiikasta graafisesti.

Opinnäytetyön aihe saatiin Fimlab Laboratoriot Oy:n verikeskukselta. Opinnäytetyön tavoitteena oli tuottaa Fimlab Laboratoriot Oy:lle jäseneltyä tietoa ROTEM-tutkimuksen käyttöaiheista ja niiden vaikutuksesta potilaan hoitoon TAYS:ssa. Tarkoituksena oli kuvata hyytymisjärjestelmää, ROTEM-analysaattorin menetelmää, käyttöaiheita ja vaikutusta potilaan hoitoon, sekä verrata ROTEM-tutkimusta perinteisiin plasmasta tehtäviin hyytymistutkimuksiin.

Opinnäytetyö toteutettiin laadullisena tutkimuksena. Menetelminä käytettiin kirjallisuuskatsausta sekä teemahaastattelua. Kirjallisuuskatsaus alkaa hyytymisjärjestelmän ja ROTEM-analysaattorin kuvaamisella ja pääpaino työllä on ROTEM-hyytymistutkimuksen käyttöaiheissa ja sen hyödyntämisessä potilaan hoidossa. Aineistona käytettiin tieteellisiä artikkeleita, esitteitä ja alan kirjallisuutta. Kirjallisuudesta etsittyä tietoa täydennettiin haastattelun avulla.

ROTEM-tutkimuksen käyttösyistä ja tutkimuksen tulosten vaikutuksesta potilaan hoitoon TAYS:ssa ei ollut aiempaa julkista dokumentaatiota. Opinnäytetyö auttoi vastaamaan Fimlab Laboratoriot Oy:n verikeskuksen tarpeisiin. ROTEM:ia on käytetty traumaperäisen vuodon, sydänleikkauksen ja maksakirurgian yhteydessä arvioimaan vuodon syytä ja hyytymisstatusta sekä ohjaamaan verivalmisteiden tai hyytymistekijöiden antoa. Sen avulla on voitu myös kehittää useita hoitoalgoritmeja erilaisiin vuototilanteisiin. Jatkotutkimusehdotukseksi nousi tieto ROTEM:in käytön vaikutuksesta hoidon kustannuksiin, sekä tieto muualla kuin TAYS:ssa laadituista hoitoalgoritmeista.

Asiasanat: rotem, tromboelastometria, hyytymistutkimus, verivalmiste

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

MÄKELÄ JOLANNA & MÄNTYLÄ ELINA

The Indications and Effects of ROTEM® Analysis on Patient Treatment in Tampere University Hospital

Bachelor's thesis 45 pages, appendices 1 page
August 2016

ROTEM® analysis measures the coagulation of whole blood. It covers the whole coagulation process from the start of coagulation until the formed clot starts to dissolve. Rotem® provides information from the factors concerning haemostasis and shows the kinetics of coagulation graphically.

The topic for this study was provided by the Fimlab Laboratories Ltd. The aim of the study was to produce organized information about the use of ROTEM and its effect on patients' treatment in Tampere University Hospital. The purpose was to describe the coagulation process, the detection method of ROTEM, indications for its use and the effect on the treatment of the patients. Another purpose was to compare ROTEM with standard coagulation tests.

This study had a qualitative approach. The used methods were literature review and theme interview. The data used in this study were scientific articles, brochures and professional literature. The used information from literature was complemented with the theme interview.

There was no prior public documentation about the indications of ROTEM analysis and its effects on the treatment of the patients in Tampere University Hospital. This thesis helped to respond to the needs of Fimlab Laboratories Ltd. ROTEM analysis has been used in trauma and in heart and liver surgeries to evaluate the cause of bleeding, coagulation status and to guide blood transfusion or given coagulation factors. ROTEM has been helpful in developing different algorithms to management of bleeding. Further studies about the impact of ROTEM analysis on the costs of treatment and on management algorithms could yield more information.

Key words: rotem, thromboelastometry, coagulation analysis, blood product

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	5
2	OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT	7
3	HYITYMINEN JA SEN TUTKIMINEN	8
3.1	Hyytymisjärjestelmä	8
3.2	Yleisimmät plasmasta tehtävät hyytymismääritykset.....	9
4	VERIVALMISTEIDEN KOHDENNettu KÄYTTÖ	11
4.1.1	Punasolujen siirrot.....	11
4.1.2	Trombosyyttien siirrot.....	12
4.1.3	Plasman siirto	13
5	ROTEM®-HYITYMISTUTKIMUS	14
5.1	ROTEM-analyysimenetelmä	14
5.2	ROTEM-tutkimuksen yleisimmät parametrit	15
5.3	ROTEM-menetelmän osatutkimukset	17
6	ROTEM®:IN KÄYTTÖ JA VAIKUTUS HOITOON	19
6.1	ROTEM-tutkimuksen vertautuminen perinteisiin hyytymistutkimuksiin	Virhe. Kirjanmerkkiä ei ole määritetty.
6.2	Indikaatiot	21
6.2.1	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia	22
6.2.2	Trauma	22
6.2.3	Kirurgia	23
6.2.4	Synnytyksen jälkeinen verenvuoto	24
6.3	Vaikutus hoitoon TAYS:ssa	25
6.4	Kustannukset ja rajoitukset	29
7	OPINNÄYTETYÖN METODIT	31
8	OPINNÄYTETYÖPROSESSI.....	34
8.1	Aiheen valinta ja opinnäytetyösuunnitelma.....	34
8.2	Haastatteluprosessi.....	37
9	POHDINTA.....	39
	LÄHTEET	41
	LIITTEET	45
	Liite 1. Haastattelurunko	45

1 JOHDANTO

ROTEM® (rotational thromboelastometry) on viskoelastinen kokoveren hyytymismääritys, joka antaa yleiskatsauksen aina hyytymisen käynnistymisestä sen liukenemiseen. Se ottaa siis huomioon lähes kaikki hyytymiseen vaikuttavat tekijät yhdessä, toisin kuin perinteiset plasmasta tehtävät hyytymismääritykset. TT- ja APTT-testit kuvaavat useita tekijöitä sisältävien hyytymisreittien toimivuutta. ROTEM ottaa sen sijaan huomioon plasman hyytymistekijöiden lisäksi myös veren solujen yhteisvaikutuksen. Kyseessä on viiritestauslaite, joten analyysi on mahdollista tehdä osastolla, mutta Tampereella on todettu hyväksi malliksi laitteen sijoitus laboratorioon, jossa testi voidaan suorittaa standardiolosuhteissa 24/7. Osastoilla on omat etäpäätteensä, joista he näkevät analyysin valmistumisen reaaliaikaisesti. (Kuitunen 2016.) ROTEM perustuu tromboelastografia-menetelmään, joka kehitettiin jo 1947 (Calatzis, Spannagl & Vorweg 2009, 1, 4). Helsingin Yliopistollisessa sairaalassa (HYKS) tromboelastografia otettiin käyttöön 1980-luvun alussa ja ensimmäinen ROTEM-laite tuli Meilahden sairaalaan vuonna 2003 (Schramko, Suojäranta-Ylinen & Niemi 2009, 38). Tampereelle ROTEM saatiin kuitenkin vasta pari vuotta sitten (Kuitunen 2016).

Opinnäytetyön aihe on työelämälähtöinen. Toimeksiantajana opinnäytetyössä toimii Fimlab Laboratoriot Oy:n verikeskus, jossa halutaan lisätietoa tutkimuksen käyttöaiheista ja sen kliinisestä vaikuttavuudesta. Opinnäytetyön tavoitteena on tuottaa Fimlab Laboratoriot Oy:lle jäseneltyä tietoa ROTEM-tutkimuksen käyttöaiheista ja niiden vaikutuksesta potilaan hoitoon Tampereen Yliopistollisessa sairaalassa (TAYS). Tarkoituksena on kuvata ROTEM-analysaattorin menetelmää, käyttöaiheita ja vaikutusta potilaan hoitoon, sekä vastata asetettuihin tehtäviin. Opinnäytetyössä ROTEM-termiä käytetään kuvaamaan tromboelastometriaa. Opinnäytetyö on laadullinen tutkimus, jossa menetelminä käytetään kirjallisuuskatsausta sekä teemahaastattelua. Pyrimme tuottamaan johdonmukaisen kokonaisuuden joka alkaa hyytymisjärjestelmän ja ROTEM-analysaattorin kuvaamisella. Pääpaino työllä on ROTEM-hyytymistutkimuksen käyttöaiheissa ja sen hyödyntämisessä potilaan hoidossa. Tätä varten haastattelemme TAYS:n tehohoito-osaston (TEHO) apulaisylilääkäri Anne Kuitusta, joka on ollut mukana tuomassa ROTEM-menetelmää Tampereelle. Täydennämme haastattelun avulla kirjallisuudesta etsimääme

tietoa kattavan katsauksen aikaansaamiseksi. Valitsimme aiheen, koska se on mielenkiintoinen ja ajankohtainen, sekä olemme molemmat kiinnostuneita hematologian ja immunohematologian alueesta.

ROTEM:in avulla voidaan antaa kohdennettua hoitoa, ja säästää esimerkiksi verivalmisteissa. Verivalmisteet ovat hyödyllisiä, mutta niiden käytöllä saattaa olla lisääntynyt riski sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen (Tinmouth, McIntyre & Fowler 2008). Verituotteiden saatavuus Suomessa perustuu vapaaehtoiseen veren luovuttamiseen. Tästä johtuen verituotteita ei ole välttämättä saatavilla tasaisesti läpi vuoden, ja joskus tuotteista on jopa pulaa. Jotta verituotteiden käyttö olisi optimaalista, on näiden lisäksi ajateltava tuotteiden hintaa, sillä tuotteet ovat kalliita. (Veripalvelu 2016.) European Society of Anesthesiology:n (ESA) mukaan ROTEM:iin tukeutuvat verensiirto- ja hyytymishoitoalgoritmit voivat vähentää verensiirtoihin liittyviä kustannuksia traumaissa, sydänkirurgiassa ja maksakirurgiassa. (Kozek-Langenecker ym. 2013, 307.) ROTEM-tutkimuksella on myös omat rajoituksensa. Suurin puute ROTEM-tutkimuksella on sen epäherkkyys monille hyytymistekijöihin tai trombosyytteihin vaikuttaville lääkeaineille. (Fimlab Laboratoriot Oy 2015b.)

2 OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT

Opinnäytetyön tavoitteena on tuottaa Fimlabin verikeskuksen käyttöön jäsennellyä tietoa ROTEM-analysaattorilla tehtävien tutkimusten mahdollisista käyttöaiheista ja niiden kliinisestä vaikuttavuudesta. Tätä tietoa verikeskus voi hyödyntää esimerkiksi kehittämistoiminnassaan. Tavoitteena on myös lisätä tietämystämme hyytymisjärjestelmästä sekä hyytymistutkimuksista.

Opinnäytetyön tarkoituksena on kerätä tietoa Fimlabin verikeskukselle ROTEM-analysaattorilla tehtävien tutkimusten käyttötarkoituksista ja vaikutuksesta hoitoon sekä vastata asetettuihin tutkimustehtäviin.

Tutkimustehtävät:

1. Kuvata hyytymisjärjestelmän toimintaa
2. Kuvata ROTEM®-analysaattorin menetelmää
3. Verrata ROTEM®-tutkimusta muihin hyytymistutkimuksiin.
4. Selvittää miksi ROTEM®-tutkimuksia tilataan TAYS:ssa
5. Selvittää miten ROTEM®-tutkimusten tulokset ovat vaikuttaneet potilaan hoitoon TAYS:ssa

3 HYYTYMINEN JA SEN TUTKIMINEN

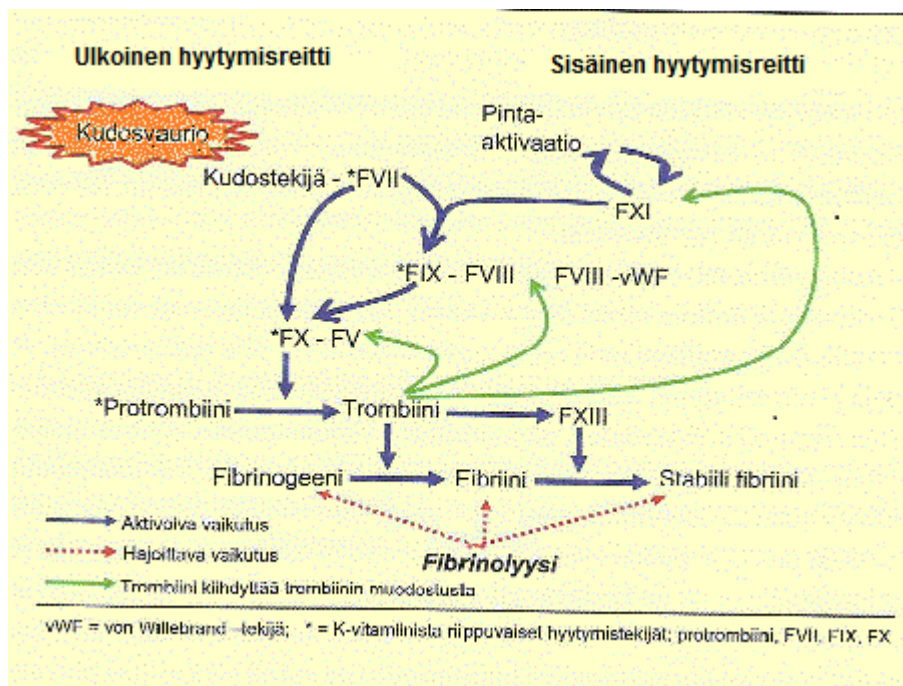
3.1 Hyytymisjärjestelmä

Veren hyytyminen on monimutkainen ja tarkoin säädelty prosessi, jonka seurauksena verenvuoto tyrehtyy. Verisuonen vaurioituessa käynnistyy primaarinen hemostaasi, jossa trombosyytit muodostavat hyytymän, joka pysäyttää verenvuodon ja pyrkii rajoittamaan sen vauriokohtaan. Primaaria hemostaasia seuraa sekundaarinen hemostaasi, jossa syntynyt fibriini muodostaa tiiviin fibriiniverkon vahvistamaan hyytymää. Lopuksi fibrinolyysi liuottaa hyytymän, kun haava paranee. Hyytymisjärjestelmän ollessa epätasapainossa, voi vuotaminen tai hyytyminen olla hengenvaarallista. Tämän vuoksi hemostaasin ylläpitämiseen tarvitaan monen tekijän tasapainoa. (Rodak, Fritsma & Keohane 2012, 627.)

Hyytyminen käynnistyy, kun trombosyytit tarttuvat suonivaurion synnyttyä tehokkaasti endoteelin alla oleviin rakenteisiin, kuten Von Willebrand -tekijään ja kollageeniin (Porkka, Lassila, Remes & Savolainen 2015, 31). Tämän seurauksena trombosyytit aktivoituvat ja muuttavat muotoaan vapauttaen erilaisia trombosyyttien toisiinsa tarttumiseen tarvittavia tekijöitä, suonta supistavia tekijöitä sekä hyytymistekijöitä. Samanaikaisesti reseptorien määrä solukalvolla kasvaa ja paljastuu hyytymistekijäjärjestelmän toiminnalle tärkeitä fosfolipidejä. Toisiinsa tarttuneet trombosyytit muodostavat löyhän tulpan vauriokohtaan. Hyytymisjärjestelmän aktivoituessa syntyy fibriiniä, joka saa aikaan tiiviin veritulpan. (Vilpo 2010, 158,160.)

Hyytymistekijäjärjestelmä jaetaan ulkoiseen ja sisäiseen reittiin. Kudosvauriossa syntyy kudostromboplastiinia, joka saa aikaan ulkoisen reitin aktivoitumisen. (Vilpo 2010, 160.) Negatiivisesti varautuneet pinnat eli kollageeni tai ateroskleroottinen plakki käynnistävät sisäisen reitin (Ruskoaho 2014c). Molemmat päättyvät yhteiseen reaktioreittiin, jossa protrombiini muuntuu trombiiniksi ja saa aikaan fibrinogeenin muuttumisen fibriiniksi. Hyytymistekijäjärjestelmässä aina edellinen tekijä aktivoi seuraavan vaiheen ja muuttaa hyytymistekijän aktiiviseen muotoon. Tätä järjestelmää kutsutaan hyytymiskaskadiksi. (Vilpo 2010, 160,161.)

Hyytymän liuottava fibrinolyysi käynnistyy trombiinin vaikutuksesta ja pyrkii hyytymän rajaamiseen suonivaurion alueelle. Hyytymässä muodostuneet fibriini ja trombiini vapauttavat tPA:ta eli plasminogeenin kudosaktivaattoria. Plasminogeeni ja sen kudosaktivaattori tarttuu fibriiniin, jolloin plasminogeeni muuttuu plasmiiniksi. (Porkka ym. 2015, 36, 39.) Plasmiini hajottaa fibriinin ja johtaa hyytymän liukenemiseen. Fibrinolyttiselle järjestelmälle on myös inhibiittoreita, kuten PAI-1 ja α 2-antiplasmiini, jotta hallitsematon fibrinolyysi ei aiheuttaisi vuotoaipumusta. (Vilpo 2010, 161.)



KUVA 1. Hyytymisreitit (Vilpo 2010, muokattu)

3.2 Yleisimmät plasmasta tehtävät hyytymismääritykset

APTT:lla eli aktivoitulla partiaalisella tromboplastiiniajalla voidaan tutkia sisäisen hyytymisreittein toimintaa, sillä se mittaa plasmasta hyytymistekijöitä, joita ovat protrombiini, V, VIII, IX, X, XI, XII. APTT pitenee hyytymistekijöiden XII, XI, IX, VIII, X tai V aktiivisuuden ollessa alle 20% normaalista, joten lievissä hyytymistekijäpuutoksissa APTT aika ei välttämättä ole pidentynyt. (Fimlab Laboratoriot Oy 2014.) Tutkimuksessa sitraattiplasmaan lisätään kontaktiaktivaattoria, fosfolipidejä ja kalsiumia, joilla saadaan aktivoitua sisäinen hyytymisreitti. (Hillman, Ault & Rinder 2005, 329.) APTT aikaa pidentävät myös esimerkiksi hepariini, trombiinin estäjä, lupusanti-koagulantti ja fibriinin

tai fibrinogeenin hajoamistuotteet. APTT on epäherkkä tekijöille VII ja XIII, eikä osoita kunnolla fibrinogeenin tai protrombiinin puutosta. (Porkka ym. 2015, 156.)

Tromboplastiiniaika (P-TT) mittaa ulkoisen hyytymisjärjestelmän toimintaa ja vain maksan tuottamien K-vitamiinista riippuvaisten tekijöiden II, VII ja X yhteisvaikutusta. Tutkimuksessa aktivoidaan sitraattiplasma tromboplastiinilla kalsiumin läsnäollessa ja mitataan hyytymiseen kulunut aika. Tulos voidaan ilmoittaa sekunteina tai prosentteina normaalista ajasta. Usein tulos ilmaistaan käyttäen INR-lukua (International Normalized Ratio). Luku mahdollistaa kohdennetun antikoagulaatiohoidon sekä tulosten vertaamisen reagensseista ja menetelmästä riippumatta. Normaalisti INR-arvo on 0.9-1.2. (Fimlab Laboratoriot Oy 2015a.) Antikoagulaatiohoidon aikana suositeltuina hoitotasoina pidetään arvoja välillä 2.0-3.0 tai 2.5-3.5, riippuen hoidon syystä. Potilaan verenvuoto- ja tukoskomplikaatoriski nousee, kun hoitotasapaino on huono. (Niemelä & Pulkki 2010.) Pidentynyt aika tai suurentunut arvo viittaa yleisimmin varfariinihoitoon, K-vitamiinin vajaukseen, maksan vajaatoimintaan, fibrinogeenin puutukseen tai hyytymistekijöiden II, VII tai XI puutukseen. Tromboplastiiniaikaa käytetään rutiinisti varfariinihoidon seurannassa. (Porkka ym. 2015, 156.)

Maksa tuottaa fibrinogeeniproteiinia, josta muodostuu fibriniä trombiinin vaikutuksen vuoksi veren hyytymisprosessissa (Fimlab Laboratoriot Oy 2012). Fibrinogeeniä määritetään akuuteissa verenvuodoissa, hyytymishäiriöissä sekä liuotushoidon seurannassa (Porkka ym. 2015, 157). Sitraattiputkeen otetusta fibrinogeeninäytteestä mitataan hyytymiseen kuluvaa aikaa, lisäämällä siihen trombiinia ja kalsiumkloridia (Fimlab Laboratoriot Oy 2012). Fibrinogeenin viitearvoväli on 2,0-4,0 g/l. Kun fibrinogeenipitoisuus laskee arvon 1-2 g/l alle, alkaa viimeistään veren hyytyminen heiketä. DIC:ssa, maksan vaikeissa vajaatoiminnoissa, fibrinolyttisissä tiloissa, fibrinolyysihoitojen aikana sekä syöpäsairauksissa esiintyy pienentyneitä arvoja. (Porkka ym. 2015, 157.)

4 VERIVALMISTEIDEN KOHDENNETTU KÄYTTÖ

Verensiirroille tulisi aina olla selkeä lääketieteellinen indikaatio. Niiden tarpeetonta käyttöä tulisi välttää, mutta toisaalta liiallinen varovaisuus verituotteiden annossa saattaa johtaa komplikaatioihin tai jopa suurentaa kuolleisuutta. (Vikatmaa, Schramko & Hiippala 2015.) Järkevä käyttö siis edellyttää potilaan kliinisen tilan huomioimista ja riittävää laboratorioseurantaa. Suuri osa verivalmisteista käytetään leikkausten yhteydessä, mutta toisaalta usein verenhukka on niin vähäistä, ettei siirtoja tarvita, vaan vuoto on mahdollista korvata elektrolyyttiliuoksilla ja plasmankorvikkeilla. Harvoin on tarvetta siirtää muita kuin punasoluvalmisteita, sillä hitaan vuodon yhteydessä elimistö kykenee ylläpitämään tarvittavaa hyytymistekijä ja trombosyyttipitoisuutta. (Hiippala 2004.) Toisaalta monet tutkimukset ovat osoittaneet, että liiallisilla punasolusiirroilla ei ole hyötyä potilaalle ja ne ovat jopa haitaksi (Vikatmaa ym. 2015).

4.1.1 Punasolujen siirrot

Punasolut ovat tärkein hapenkuljetuksen mekanismi kudosten hapensaantiin. Normaalissa tilassa hapen kuljetus on riippuvainen hapen kulutuksesta. Jos hapen kuljetus laskee riittävästi, hapen kulutus voi olla riippuvainen hapen saannista, jolloin voidaan ylittää anaerobinen kynnyks. Hapen kuljetuksen laskiessa edelleen, tämä voi johtaa kudosten iskemiaan ja edistää monielinvaurion syntyä. Punasoluja siirretään usein nostamaan hapen kuljetuskykyä ja vähentämään kudosten iskemiaa. (Tinmouth ym. 2008.)

Punasoluja käytetään yleisesti kroonisen tai hitaasti kehittyvän anemian hoidossa. Mitään tarkkaa hemoglobiinirajaa ei voida kuitenkaan siirroille antaa, vaan tarve määräytyy anemiasta aiheutuvien oireiden, iän ja perussairauksien perusteella. Anemia on yleinen erityisesti tehohoito potilailla, joilla esiintyvyys saattaa olla jopa 90 % kolmantena päivänä osastolla. Suuri osa vakavasti sairaista potilaista saa punasolusiirtoja matalan hemoglobiinitason vuoksi. (Tinmouth ym. 2008.) Useimmat potilaat saavat oireita, kun hemoglobiinipitoisuus laskee alle 70g/l. Sydän- ja keuhkosairailla oireita voi ilmentyä jo aiemminkin. Hoidon tavoitteena on voinnin kohentuminen ja omatoimisuuden lisääminen. Yksi punasoluvalmiste nostaa aikuisen hemoglobiinitasoa noin 10g/l. (Krusius, Juvonen & Meriläinen 2013, 7.)

Akuutissa vuodossa esimerkiksi trauma- leikkaus-, synnytys-, tai muussa vuodossa tarvitaan usein samaan aikaan punasolujen siirron kanssa myös trombosyyttien tai hyytymistekijöiden korvausta (Juvonen, Sainio & Krusius 2013). Leikkauksien yhteydessä siirretään suuri osa punasoluvalmisteista. Niiden siirtokynnys tulisi myös tässä tilanteessa määrittää yksilöllisesti, ottaen huomioon potilaan kliinisen tilan lisäksi mm. hemoglobiinipitoisuus ja sepelvaltimotaudin vaikeusaste. Hemoglobiinin tavoitepitoisuus riippuu vuodon luonteesta ja potilaan sairauksista. (Hiippala 2004.) Akuutissa verenvuodossa pyritään hillitsemään vuotoa eri tavoin. Näitä ovat esimerkiksi hemostaasiin vaikuttavat aineet, kuten antifibrinolyytit, desmopressiini ja rekombinantti tekijä VIIa. Tärkeää on kuitenkin pitää yllä optimaalisia hemostaattisia oloja, joihin sisältyy oikea verituotteiden käyttö sekä normaalin pH:n, lämpötilan ja kalsiumtasojen ylläpito. (Tinmouth ym. 2008.)

4.1.2 Trombosyyttien siirrot

Trombosyyttien siirron indikaatioita voivat olla esimerkiksi trombosytopeniasta johtuvan vuodon hoito, trombosyyttien menetyksen korvaaminen massiivisessa vuodossa, verenvuodon ehkäisy toimenpiteiden yhteydessä potilaille, joilla on trombosytopenia tai trombosyyttien toimintahäiriö sekä tukihoidona syövässä tai muussa pahanlaatuisessa veritautissa ehkäisemään vuotoja, kun potilaalla on trombosytopenia. Kuten punasolujen, niin trombosyyttienkin siirrossa, siirtorajaan, tavoitepitoisuuteen ja siirrettävien valmisteiden määrään vaikuttavat esimerkiksi potilaan perussairaus, sen hoidon vaihe ja tavoite. Myös suunnitellut toimenpiteet tai antikoagulaatiohoito vaikuttavat siirtorajaan. (Juvonen ym. 2013.)

Hematologisissa sairauksissa käytetyt solunsalpaajat aiheuttavat trombosytopenioita. Tämän takia joudutaan antamaan profylaktisia trombosyyttisiirtoja ennen toimenpiteitä ja äkillisten verenvuotojen estämiseksi. Silloin, kun kyseessä ei ole akuutti verenvuoto ja muut verenhiyytymisen osatekijät ovat kunnossa, pienelläkin trombosyyttimäärällä ($5-7 \times 10^9/l$) voidaan pitää riittävää hemostaasia yllä ja estää spontaaneja vuotoja. Trombosyyttien määrä voidaan jakaa kolmeen annoskokoon trombosyyttisiirroissa. Näitä ovat pieni ($150-300 \times 10^9$), standardi ($300-600 \times 10^9$) ja suuri ($>600 \times 10^9$). Suuren annoksen käytössä ei ole havaittu ollenkaan etuja. Pieni sekä standardi annos ovat sen sijaan spontaa-

nien verenvuotojen ehkäisyssä vertailukelpoisia. Pieni annos sopii käytettäväksi profylaktisissa siirroissa, mutta trombosyyttisiirtoja tarvitaan tällöin useammin kuin standardia annosta käytettäessä, koska pienen annoksen aiheuttama veren trombosyyttimäärän suureneminen on pienempi. Pienen annoksen käyttöön on huomattu liittyvän vähemmän haittavaikutuksia kuin suurissa annoksissa. Yksi trombosyyttiyksikkö, jossa on neljän luovuttajan trombosyytit, on noin 232×10^9 trombosyyttiä eli pieni annos. Suomessa on yleisesti käytetty vielä profylaktisissa siirroissa standardiannosta eli kahta trombosyyttiyksikköä. Käytettäessä profylaktista trombosyyttisiirtoa toimenpiteiden yhteydessä, veren trombosyyttimäärän tulisi suurentua suunnitellun toimenpiteen mukaiseen arvoon. Veren trombosyyttimäärä suurenee noin $20\text{--}25 \times 10^9/l$ lähtöarvosta yhdellä trombosyyttiyksiköllä. (Ilmakunnas ym. 2016.)

4.1.3 Plasman siirto

Suomessa on käytössä OctaplasLG® jääplasmavalmiste, joka luokitellaan lääkkeeksi. Jääplasmavalmisteen annostelu potilaalle perustuu määritettyihin hyytymistekijäpitoisuuksiin. (Vikatmaa ym. 2015.) P-TT testi on herkkä hyytymistekijä II (protrombiini) pitoisuudelle, jonka puutos vuototilanteissa kehittyy melko varhain, heti fibrinogeenivajeen jälkeen (Hiippala 2004). Jos hyytymistekijäpitoisuus on ollut normaali vuodon alkessa, vastaa INR-arvo $1,5\text{--}2,0$ että plasman hyytymistekijöistä on jäljellä noin $30\text{--}40\%$ ja vuotomäärä vastaa noin yhtä menetettyä veritilavuutta. Toisaalta äkillisissä massiivivuodoissa ei välttämättä ole aikaa hyytymistekijämäärityksille, jonka lisäksi pitää huomioida jääplasman sulattamiseen ja toimittamiseen kuluva aika. (Hiippala 2004.)

5 ROTEM®-HYTYMISTUTKIMUS

Professori Hartet Heidenbergistä kehitti tromboelastografian II maailmansodan aikana. ROTEM on paranneltu versio tromboelastografiasta ja se kehitettiin 1995-1997 Münchenissä. ROTEM® on rekisteröity tavaramerkki mutta menetelmänään se käyttää tromboelastografiasta kehitettyä tromboelastometriaa. (Calatzis ym. 2009,4.)

ROTEM-hyytymistutkimuksessa näyte pipetoidaan kyvetiin, joka on paikoillaan. Kyvetiin upotettu puikko pyörii ja mittaa rekisteröiden veressä tapahtuvat muutokset. (Schramko ym. 2009, 38.) Kun näytteeseen lisätään aktivaattoria, käynnistyy hyytymisjärjestelmä, jonka lopputuotteena trombiini muuntaa liukoisen fibrinogeenin liukenemattomaksi fibriiniverkoksi (Lassila 2015). Heti kun veri alkaa hyytyä, muodostuneet fibriinisäikeet estävät puikon pyörimistä. Liike hidastuu hyytymän lujuuden vahvistuessa. Tämä detektoidaan optisesti. (Calatzis ym. 2009,6.)

Tromboelastografiassa (TEG) sen sijaan kyveti pyörii ja puikko pysyy paikallaan, kunnes hyytymä alkaa muodostua. TEG:n rakenteesta johtuen se on erittäin altis värinälle ja mekaanisille iskuille. ROTEM:in analyysimenetelmä mahdollistaa sekä plasman että kokoveren analysoinnin. Tämä on erittäin hyödyllistä vierianalysointorille, sillä näin vältetään sentrifugointi. (Calatzis ym. 2009, 6.) Koska ROTEM kuvaa kokoveren hyytymistä, mittauksen kestäessä 60 minuuttia, näkyy tuloksissa sekä primäärinen että sekundäärinen hyytyminen, sekä mahdollinen fibrinolyysitaipumus (Fimlab Laboratoriot Oy. 2015b).

5.1 ROTEM-analyysimenetelmä

ROTEM-laite sisältää neljä mittauskanavaa samanaikaisiin mittauksiin, integroidun tietokoneen automaattiseen analysointiin, sekä elektronisen pipetin analyysin interaktiiviseen suorittamiseen. (Calatzis ym. 2009,4.) Verinäyte otetaan natriumsitraattiputkeen, jossa sen säilyvyys on noin neljä tuntia. Yksi osatutkimus kuluttaa näytettä noin 300µl. ROTEM-analyysi tehdään sitraattiverestä, sillä se ei ole ominaisuuksiltaan niin epävaakaata kuin antikoaguloimaton kokoveri, jota on myös käytetty tromboelastografiassa. Antikoaguloimatonta kokoverta voi lisäksi käyttää vain rajatun ajan näytteenoton jälkeen.

Näytteen voi säilyttää huoneenlämmössä ja lähettää myös putkipostilla. Näytteen on annettava temperoitua noin viisi minuuttia +37 °C:ssa ennen analysointia, jotta saadaan luotettavia ja toistettavia tuloksia. (Rotem Delta operating manual 1.6.0.02. 2010.)

Itse testin suorittaminen on yksinkertaista. Reagenssit sekä käytettävät tarvikkeet ovat kertakäyttöisiä ja laite ohjeistaa siihen integroidun elektronisen pipetin käytössä. Laite alkaa mitata reaktioaikaa heti näytteen ja reagenssin yhdistämisen yhteydessä. Näytteen hyytymistä voidaan mitata käyttäjän määrittelemän ajan. Fimlabissa tutkimus kestää 60 minuuttia. Tampereen yliopistollisessa sairaalassa on etänäkymäpäätteet tietyillä osastoilla, joista hoitohenkilökunta näkee tulosten muodostumisen reaaliajassa ja printtaa kuvaajat ennen tutkimusten päättymistä. Päättymisen jälkeen tulokset arkistoidaan laitteen tietokantaan, sekä tietyt parametrit vastataan myös laboratoriotietojärjestelmään. (Rotem Delta operating manual 1.6.0.02. 2010.)

5.2 ROTEM-tutkimuksen yleisimmät parametrit

ROTEM-testit taltioivat tiettyjä parametrejä, jotka tuottavat tietoa hemostaasiin vaikuttavista tekijöistä. ROTEM:in erilaiset parametrit ovat riippuvaisia veren hyytymisjärjestelmän aktiivisuudesta, trombosyyttien toiminnasta, fibrinolyysistä ja monista tekijöistä, jotka vaikuttavat näihin, mukaan lukien useat lääkkeet. ROTEM kuvaa hyytymän kineettiikkaa graafisesti ja tuottaa mm. erilaisia voimakkuuksia (mm) ja aikapisteitä (s). Laite esimerkiksi muuttaa hyytymän aiheuttaman liikkeen muutoksen amplitudiksi, joka ilmaistaan millimetreinä. (Haemoview Diagnostics 2015.) Useille parametreille on myös käytössä viitevälit (Calatzis ym. 2009, 11).

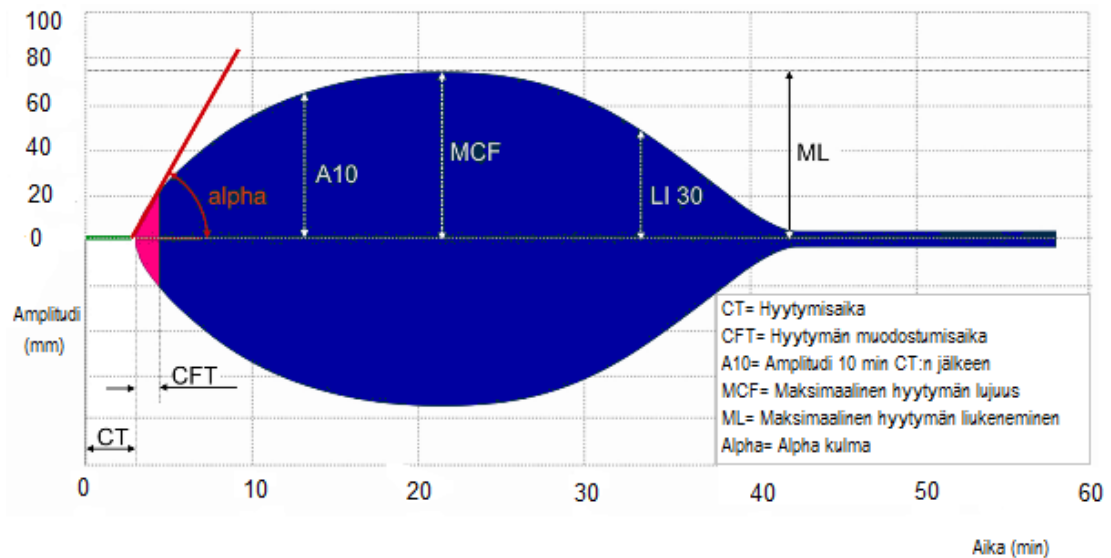
CT eli hyytymisaika (engl. clotting time, [s]) on aika mittauksen alusta (eli näytteen ja reagenssin sekoittamisesta) hyytymän 2 mm voimakkuuden saavuttamiseen (Haemoview Diagnostics 2015). CT kuvastaa kuinka nopeasti hyytyminen alkaa eli kuinka nopeasti fibriiniä alkaa muodostua (Schramko ym. 2009, 39). Eniten siihen vaikuttavat hyytymistekijät, sekä antikoagulantit joilla herkkyys on riippuvainen testistä (Haemoview Diagnostics 2015). Pidentynyttä hyytymisaikaa esiintyy esimerkiksi hyytymistekijävajeessa ja varfariinihoidon aikana ja lyhentynyttä CT:tä hyperkoagulaatioiloissa (Schramko ym. 2009, 39).

CFT eli hyytymän muodostumisaika (engl. clot formation time, [s]) on aika hyytymisen alkamisesta (hyytymävoimakkuus 2 mm) kunnes hyytymän lujuus 20 mm rekisteröidään. CFT kuvastaa fibriinin polymerisaatiota sekä hyytymän stabilisoitumista trombosyyttien ja hyytymistekijä XIII:n vaikutuksesta. (Calatzis ym. 2009, 6.) Eniten CFT:hen vaikuttavat trombosyyttien määrä ja toimivuus sekä fibrinogeenin määrä ja sen polymerisaatio. Lyhentynyt CFT indikoi hyperkoagulaatiota. (Haemoview Diagnostics 2015.)

MCF eli maksimaalinen hyytymän lujuus (maximum clot firmness, [mm]) on hyytymän suurin vahvuus. Kuvastaa kuinka luja hyytymä suurimmillaan on. Maksimaaliseen vahvuuteen vaikuttavat trombosyytit, fibrinogeeni, hyytymistekijä XIII sekä fibrinolyysi. Matala MCF indikoi heikkoa hyytymää ja siten mahdollista vuotoriskiä, kun taas korkea MCF voi indikoida hyperkoaguloivaa tilaa. (Haemoview Diagnostics 2015.)

ML eli maksimaalinen hyytymän liukeneminen (maximum lysis, [%]) kuvastaa fibrinolyysin astetta suhteessa saavutettuun maksimaaliseen hyytymän lujuuteen eli kuinka monta prosenttia on menetetty MCF:stä. ML 5% tarkoittaa, että MCF on vähentynyt 5%. Normaalessa näytteissä ei pitäisi näkyä fibrinolyysiä. (Haemoview Diagnostics 2015.) Hyytymä on stabiili, mikäli ML on alle 15 %, ja tulos viittaa fibrinolyysiin, mikäli ML on yli 15 % yhdessä tunnissa (Calatzis ym. 2009, 6).

Alpha kulmalla tarkoitetaan keskiakselin ja hyytymiskäyrän 2 mm kohdalle piirretyn tangentin välistä kulmaa. Kulma kertoo hyytymän kinetiikasta ja sen diagnostinen informaatio on samankaltainen kuin CFT:n. (Haemoview Diagnostics 2015.) Alpha kulma antaa myös kuvan hyytymän kehittymisen nopeudesta (Schramko ym. 2009, 39). A5 ja A10 ovat hyytymän voimakkuudet (mm) viiden ja kymmenen minuutin kohdalla hyytymisaian saavuttamisen jälkeen (Haemoview Diagnostics 2015).



KUVA 2. ROTEM®-analyysin parametrit (Haemoview Diagnostics 2015, muokattu)

5.3 ROTEM-menetelmän osatutkimukset

ROTEM-tutkimus koostuu yleensä 2-4:stä toisiaan täydentävästä osatutkimuksesta. Kuten muissa laboratorion hyytymisanalyseissä, osatutkimuksissa näytteeseen sekoitetaan erilaisia aktivaattoreita ja inhibiittoreita, jotta saadaan mitattua eri hyytymistapahtuman osia. (Calatzis ym. 2009, 8.) Hyytymishäiriön mekaniismista saadaan kuva, kun verrataan eri osatutkimuksien tuloksia toisiinsa. ROTEM-analyysille merkittävää on, että sen avulla voidaan todeta lisääntynyt hyytymistaipumus heikentyneen hyytymiskapasiteetin lisäksi. (Schramko ym. 2009, 39.)

EXTEM:ssä hyytyminen aktivoidaan pienellä määrällä kudostromboplastiinia eli kudostekijää. Tämä yleensä johtaa hyytymisen alkamiseen 70 sekunnissa. Siten hyytymän muodostuminen voidaan arvioida kymmenessä minuutissa. (Calatzis ym. 2009,8.) EXTEM kuvaa ulkoisen hyytymisreitin toimintaa (Schramko ym. 2009, 39).

INTEM:ssä hyytyminen aktivoidaan kontaktitekijällä (polyfenoli), kuten APTT:ssä. Täten INTEM on herkkä hyytymistekijäpuutoksille sisäisessä reitissä, esimerkiksi hyytymistekijä VIII:n sekä hepariinin läsnäololle näytteessä. (Calatzis ym. 2009,8.) INTEMISSÄ nähdään sisäisen hyytymisreitin toiminta (Schramko ym. 2009, 38).

FIBTEM:ssä hyytyminen aktivoidaan kuten EXTEM:ssä, mutta lisäämällä sytokalaasiini-D:tä saadaan trombosyyttien toiminta näytteessä estettyä. Muodostuva hyytymä on täten riippuvainen vain fibriinin muodostumisesta ja sen polymerisaatiosta. (Calatzis ym. 2009,8.) FIBTEM tuloksia voidaan esimerkiksi katsoa yhdessä INTEM ja EXTEM tulosten kanssa. Näitä vertaamalla saadaan kuva millainen osuus fibriiniverkolla ja trombosyyttien toiminnalla on hyytymiseen. (Schramko ym. 2009, 39.)

APTEM:ssa hyytyminen aktivoidaan myös kuin EXTEM:ssä. Lisäämällä aprotiniinia reagenssiin, fibrinolyttinen prosessi estetään *in vitro*. Vertaamalla EXTEM:iä ja APTEM:ia voidaan fibrinolyysi havaita nopeasti. APTEM:n avulla voidaan arvioida normalisoiko antifibrinolyttinen hoito hyytymisstatuksen vai tarvitaanko lisätoimenpiteitä, kuten fibrinogeenin antamista. (Calatzis ym. 2009,8.)

HEPTEM:ssä hyytyminen aktivoidaan kuten INTEM:ssä. Reagenssin sisältämä hepariinaasi hajottaa näytteessä olevan hepariinin ja näin mahdollistaa ROTEM-analyysin niiden potilaiden näytteistä, joilla on jokin hepariinihoito. (Calatzis ym. 2009,8.) HEPTEM ja APTEM tulokset auttavat määrittämään hoidetaanko hyytymishäiriötä protamiinilla tai fibrinolyysin inhibiittorilla (Schramko ym. 2009, 39).

6 ROTEM®:IN KÄYTTÖ JA VAIKUTUS HOITOON

Verenvuoto ja verensiirrot on yhdistetty lisääntyneeseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Viskoelastiset menetelmät kykenevät ennustamaan vuotokomplikaatioita ja niiden avulla voidaan antaa kohdennettua hoitoa (Saner 2014), esimerkiksi fibrinogeeniä, protrombiinia, trombosyyttejä tai antifibrinolyttistä hoitoa, kuten myös Kuitunen toteaa (2016). Tällaisella hoidolla voidaan välttää esimerkiksi jääplasmasta mahdollisesti aiheutuvat haittavaikutukset, kuten akuutti keuhkovaurio (TRALI, transfusion-related acute lung injury), siirtoon liittyvä verenkierron yllirasittuminen (transfusion-associated circulation overload) tai infektiot (Saner 2014). Kirjallisuuden perusteella eniten ROTEM:ia on käytetty traumaperäisen vuodon, sydänleikkauksen ja maksakirurgian yhteydessä arvioimaan vuodon syytä ja hyytymisstatusta sekä ohjaamaan verivalmisteiden tai hyytymistekijöiden antoa. (Kozek-Langenecker ym. 2013, 288.)

6.1 ROTEM -tutkimuksen vertautuminen perinteisiin hyytymistutkimuksiin

ROTEM-tulos antaa kokonaiskuvan potilaan hemostaattisesta tilasta, sekä mahdollistaa erilaiset diagnoosit koagulopatian häiriötekijöistä. Yhdistämällä ja vertailemalla eri ROTEM-testien tuloksia, on mahdollista tunnistaa yksittäisiä tai monia hyytymistekijöiden puutteita muutaman minuutin sisällä näytteenotosta. Näin ollen täsmähoito voidaan aloittaa heti. Yhdistettynä hyytymisen hoidon hoitoalgoritmeihin, ROTEM voi vähentää verenvuotoa ja -siirtoa sekä verituotteiden tarvetta. (Health policy advisory committee on technology 2012, 3.)

Verrattuna perinteisiin hyytymistutkimuksiin, ROTEM:lla on monia etuja. Muiden kuin laboratoriohenkilökunnan on helppo käyttää ROTEM:ia vieritutkimuksena. ROTEM voi tuottaa nopeita graafisia ja numeraalisia tuloksia hemostaattisesta tilasta. (Health policy advisory committee on technology 2012, 3-4.) Perinteiset plasmasta tehtävät hyytymistutkimukset, kuten TT, APTT ja fibrinogeeni ovat aikaa vieviä, joka viivästyttää hoidon aloittamista (Haas ym. 2011, 2). Myös teho-osaston apulaisylilääkäri Kuitunen kertoo ROTEM:in olevan nopeampi kuin perinteiset hyytymistutkimukset, joihin kokoveren sijasta tarvitaan plasmaa. ROTEM:in tulokset saadaan nopeasti ja jo 5-10 minuutissa tie-

detään paljon potilaan hyytymisstatuksesta. ROTEM:in avulla näkee kaikki tulokset yhdessä, eikä niitä tarvitse hahmottaa eri tutkimusten kautta. (Kuitunen 2016.) ROTEM:illa on mahdollista havaita koagulopatian syitä sekä antikoagulanttien vaikutusta asidoosissa, hypo- ja hypertermiassa. Sitä voidaan myös käyttää ennustamaan kalliin tai riskialttiin hoidon tehokkuutta. (Health policy advisory committee on technology 2012, 4.) ROTEM:illa voidaan tarkkailla fibrinogeenin ja trombosyyttivalmisteiden tarvetta, sekä hepariinin ja protamiinin annostusta. Kliinikot voivat käyttää tietoa arvioidakseen vuodon syytä ja parantaakseen diagnooseja ja myöhempää hoitoa potilailla, joilla on leikkauksesta tai traumasta johtuvaa selittämätöntä verenvuotoa. (Health policy advisory committee on technology 2012, 4.)

Kuitusen mukaan tietyt ROTEM:in parametrit vertautuvat perinteisiin hyytymistutkimuksiin (TT ja APTT) ja hepariini vaikutuksen saa näkyviin tietyillä reagensseilla. ROTEM:illa saadaan näkyviin myös trombosyyttimäärä ja erityisesti fibrinogeenin määrä näkyy hyvin. Sen sijaan trombosyyttifunktio ei näy. (Kuitunen 2016.) British Journal of Anaesthesia (2012) lehdessä julkaistussa tutkimuksessa kerrotaan, että viimeaikaisten tutkimusten mukaan, ROTEM:in hyytymisaikaa mittaamalla on saatu hyviä tuloksia arvioitaessa traumapotilaiden hyytymistilaa TT ja APTT tutkimusten käytön sijasta. Lehdessä julkaistussa tutkimuksessa saatiin kuitenkin heikko korrelaatio verrattaessa TT:tä ja APTT:tä EXTEM:in ja INTEM:in hyytymisaikoihin. Sen sijaan verrattaessa niitä EXTEM:in ja INTEM:in hyytymisenmuodostusaikoihin, saatiin hyvä korrelaatio. (Haas ym. 2011, 1-2.) Toisessa saman lehden tutkimuksessa maksansiirtopotilailla todettiin EXTEM:in olevan informatiivisin parametri, arvioitaessa koko hyytymisprosessia. EXTEM:in A10:stä on hyötyä trombosyyttien ja fibrinogeenin siirtojen tarpeen arvioinnissa. EXTEM:in A10 korreloi tutkimuksessa hyvin trombosyyttien määrää ja fibrinogeenin pitoisuutta. (Roullet ym. 2010, 1, 4.) FIBTEM:in MCF:n on todettu edelleen korreloivan plasman fibrinogeenitasoihin (Solomon, Collis & Collins 2012). Myös (Haas ym. 2011) kertovat tutkimuksessaan, että fibrinogeenin ja FIBTEM:in välillä saatiin erittäin hyvä korrelaatio. FIBTEM:in MCF:ta ei kuitenkaan tulisi käyttää vastaavana tutkimuksena plasman fibrinogeenin määrittämisen kanssa. Kyseisellä tutkimuksella voidaan arvioida fibrinogeenivalmisteen tarvetta. (Solomon ym. 2012.)

6.2 Indikaatiot

Indikaatioita ROTEM-tutkimuksella on useita, esimerkiksi perioperatiivisen tai trauma-peräisen vuodon syyn selvittely tai näiden korvaushoidon määrittely. Toisaalta sitä voidaan käyttää myös ennen suunniteltua operaatiota selvittämään potilaan hyytymistäipumusta. TAYS:n teho-osastolla Anne Kuitunen ja Annukka Ylönen ovat laatineet ohjeistuksen lääkäreille, jossa listataan milloin tätä tutkimusta voisi teho-osastolla ottaa:

TAULUKKO 1. ROTEM-tutkimuksen aiheet teho-osastolla (Kuitunen & Ylönen 2015)

Vuotava potilas, jolla jatkuva verituotteiden ja hyytymistekijävalmisteiden tarve
DIC tai DIC epäily
Toimenpiteen tarve vuotoriskissä olevalle potilaalle
Antikoagulaatio hoidon aloitus vuotoriskissä olevalle potilaalle.
Synnytykomplikaatiot

ROTEM-analyysiä voidaan käyttää toimenpiteen tarpeen arvioimisessa vuotoriskissä olevalle potilaalle, jolla on esimerkiksi merkittävä trombosytopenia. Tutkimuksella voidaan varmistaa, onko hyytymä tarpeeksi luja ja näin välttyä turhilta verituotteiden siirroilta. (Kuitunen 2016.) Lisäksi ROTEM-tutkimusta voidaan käyttää antikoagulaatiohoidon tarpeen arvioinnissa vuotoriskissä olevalle potilaalle. Tutkimuksella voidaan tällöin arvioida, onko turvallista aloittaa antikoagulaatiohoitoa tai lisätä tromboosiprofylaksiaa. ROTEM:ia ei kuitenkaan saisi käyttää antikoagulaatiohoidon arvioinnissa ja seurannassa. (Kuitunen & Ylönen 2015.) ROTEM-tutkimus otetaan yleensä aina, jos synnyttävä joutuu komplikaatioiden vuoksi teho-osastolle. Kuvaajasta katsotaan lähinnä hyytymää ja fibrinogeenin määrää, koska raskaana olevilla fibrinogeenin määrä on arvaamaton ja voi olla mitä tahansa alle yhden ja neljän gramman välillä. ROTEM:lla fibrinogeenin määrän näkee jo viidessä minuutissa. TAYS:ssa on meneillään tutkimuksia, joissa selvitetään ROTEM-tutkimuksen hyödyllisyyttä ja toimivuutta eri toimenpiteiden yhteydessä. (Kuitunen 2016.) Haastattelussa Anne Kuitunen (2016) kuitenkin vielä painottaa, ettei ROTEM-tutkimus ole mikään kaiken ratkaiseva, vaan se on yksi kätevä lisä työssä.

6.2.1 Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia

DIC eli disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia on yleistynyt hyytymishäiriö. Se ilmenee esimerkiksi hyytymisjärjestelmän epätarkoituksenmukaisena aktivoitumisena, pieniä ja keskikokoisia suonia tukkivina hyytyminä sekä vuotoina ja trombosyyttien ja hyytymistekijöiden kulutuksena. DIC:n esiintyvyys tehohoitopotilailla on 8,5-34% ja se liittyy heillä korkeaan kuolleisuuteen. Oireina voi esiintyä esimerkiksi trombooseja, vuotoa, perifeerisiä verenkiertohäiriöitä, trombosyyttien ja hyytymistekijöiden alhaisia pitoisuuksia. DIC:n taustalla olevat yleisimmät syyt ovat sepsis tai vaikea infektio, trauma, maligniteetti, obstetriset hätätilanteet, kuten lapsivesiembolia tai istukan irtoaminen, verisuonianomaliat, vaikea maksan vajaatoiminta tai vaikea toksinen tai immunologinen reaktio. DIC:n hoito perustuu kliiniseen tilaan, ja esimerkiksi trombosyyttien tavoitetaso on eri vuotamattomilla ja vuotavilla potilailla. Jos DIC on tromboosipainotteinen, voidaan harkita pienimolekyylisen tai fraktoimattoman hepariinin antoa. (Kuitunen 2014.)

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin kriittisesti sairaiden DIC-potilaiden hemostaasia käyttämällä vieritutkimuksia ja tavallisimpia plasmasta tehtäviä hyytymistutkimuksia, huomattiin ROTEM-tutkimuksessa hyytymisajan pidentyneen DIC-potilailla. Lisäksi ROTEM:ssa näkyi pienentynyt MCF sekä EXTEM:ssa että FIBTEM:ssa. DIC-potilailla pienempi hyytymän elastisuus johtui todennäköisesti osittain laskeneesta trombosyyttimäärästä. Myös matala fibrinogeenitaso DIC-potilailla voi olla osasyynä pienentyneelle hyytymän elastisuudelle. Mielenkiintoista oli, että DIC-potilailla fibrinogeenitaso oli noin 10% alhaisempi, mutta kuitenkin tämä lasku näkyi melkein 30%:a alhaisempana FIBTEM:in MCF:na. (Kander ym. 2016.)

6.2.2 Trauma

Traumaperäisen vuodon hoidon ideaalisesta tavasta ei ole tarpeeksi todisteita. Suureksi osaksi hoito perustuu plasmasta määritettäviin hyytymistutkimuksiin, joiden on todettu olevan sopimattomia ohjaamaan monimutkaista hoitoa sekä altistavan tarpeettomille verensiirroille. ROTEM:in käyttö traumaperäisen vuodon hoidossa antaa monipuolisemman kuvan hemostaasista. Yleistä traumaperäisissä vuotoissa on alhainen fibrinogeenipi-

toisuus, jota on helppo ja kätevä ohjata ja seurata ROTEM:in avulla. Kuitenkin tutkimusten mukaan ROTEM:in käyttö traumaperäisen vuodon hoidossa vähentää siirrettyjen verituotteiden määrä, muttei juuri vaikuta kuolleisuuteen. (Haas ym. 2014.) Myös ESA (European Society of Anesthesiology) sanoo ohjeissaan, että hyytymisen vieritestauksesta saattaa olla hyötyä traumassa ohjaamalla fibrinogeenin ja protrombiinikompleksin antoa. (Kozek-Langenecker ym. 2013, 288.)

6.2.3 Kirurgia

ROTEM:illa pyritään tunnistamaan lisääntynyt vuotoriski sydänkirurgiassa. Lisäksi halutaan erottaa leikkauksen jälkeinen kirurgiasta ja hyytymishäiriöstä johtuva vuoto. Verivalmisteiden käyttöä pyritään myös ohjaamaan ROTEM:iin perustuvien verensiirtoalgoritmien avulla. (Shramko ym. 2009, 39.) Verituotteiden käyttö sydänkirurgiassa on erittäin yleistä. Maailmanlaajuisesti 20% verituotteiden siirroista tapahtuukin sydänkirurgian yhteydessä. (Haas ym. 2014.) ESA:n ohjeissa myös todetaan, että vieritestaukseen perustuvilla hoitoalgoritmeilla sydänkirurgiassa on yhteys vähentyneeseen vuotoon, verituotteiden kulutukseen ja kuolleisuuteen. Ohjeen mukaan myös rutiinisti käytettynä algoritmit voisivat vähentää verituotteiden käyttöä, parantaa tuloksia ja vähentää kustannuksia. (Kozek-Langenecker ym. 2013, 288.) Tutkimuksessa, jossa ROTEM yhdistettiin trombosyyttifunktio tutkimukseen ja näiden avulla ohjattiin trombosyyttisiirtoja, huomattiin siirtojen, kustannusten ja haitallisten tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien vähentyneen. Samaa hoitoalgoritmia käytettiin jatkotutkimuksessa, jossa todettiin, että tällä voitiin vähentää allogeenisten verensiirtojen määrää ja siten myös aikaa teho-osastolla, kokonaiskustannuksia ja haitallisia komplikaatioita sekä myös 6 kk:n kuolleisuutta. Yleisesti tutkimus suosittelee ROTEM:ia sydänkirurgiassa, sillä siitä on luotettavaa näyttöä, että se vähentää punasolujen ja jääplasman siirtoja, mutta toisaalta myös lisää fibrinogeenin kulutusta. (Haas ym. 2014.)

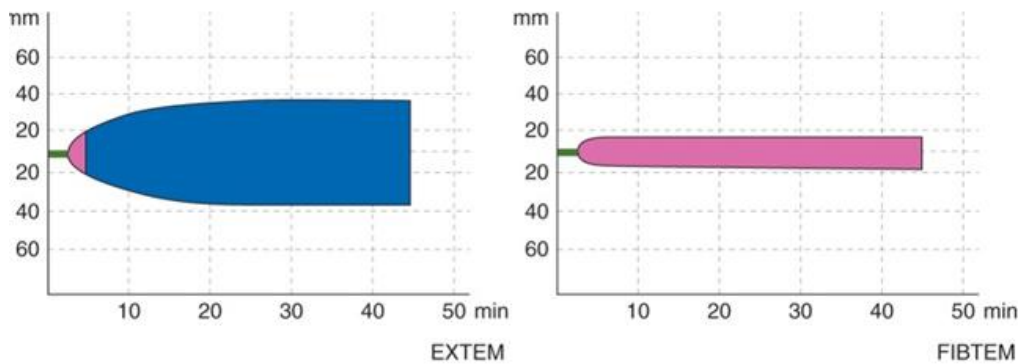
ROTEM:in käyttö maksakirurgiassa saattaa ESA:n tutkimusten mukaan vähentää jääplasman käyttöä ja parantaa tuloksia. (Kozek-Langenecker ym. 2013, 288.) Toisen tutkimuksen (Haas ym. 2014) mukaan ROTEM on luotettava keino havaita hyperfibrinolyysi, joka on maksakirurgian yleinen ja vakava komplikaatio. Saman lähteen mukaan ROTEM:in käyttö maksakirurgiassa saattaa vähentää verituotteiden kulutusta, sillä sen

avulla voidaan antaa kohdennetumpaa hoitoa. Tutkimuksen mukaan ROTEM:iin perustuva vuodon hoito johtaa merkittävään verensiirtojen ja niihin liittyvien kustannusten vähenemiseen. Tässä tutkimuksessa raportoitiin, että jopa 90 % jääplasmasiirroista voitiin välttää antamalla kohdennettua hyytymistekijävalmistetta. Toisaalta tutkimus suosittelee vahvasti ROTEM:in käyttöä maksakirurgiassa, mutta myöntää että tutkimusaineisto aiheesta ei ole riittävän luotettavaa, vaan tarvitaan lisätutkimusta. (Haas ym. 2014.)

6.2.4 Synnytyksen jälkeinen verenvuoto

Synnytyksen jälkeinen verenvuoto (postpartum haemorrhage, PPH) on suurin äitikuolleisuuden aiheuttaja maailmanlaajuisesti ja sen on arvioitu aiheuttavan noin 143 000 kuolemaa vuosittain. PPH myös vaikuttaa synnyttäneiden sairastuvuuteen ja on myös suurin syy tehohoitoon sekä kohdun poistoon synnytyksen jälkeen. PPH tarkoittaa runsasta verenvuotoa synnytyksen jälkeen ja sen rajoiksi on määritelty yli 500ml menettäminen 24h sisällä normaalista alatiesynnytyksestä tai yli 1000ml menettäminen keisarinleikkauksen jälkeen. PPH ilmenee yleensä 24h sisällä synnytyksestä, jolloin on kyse primääristä PPH:sta. Verenvuoto voi myös esiintyä milloin tahansa 12 viikkoa synnytyksen jälkeen eli sekundäärisenä PPH:na. Primaarihemostaasin häiriöt saattavat joskus olla suora syy synnytyksen jälkeiseen verenvuotoon. Yleensä PPH:n syynä on enemmän fibrinogeenin vaje kuin trombiinin tuotto. PPH:ta on vaikea ennustaa ja sen vaikeutta arvioida, koska siihen johtavat syyt ovat moninaisia. (Solomon ym. 2012.)

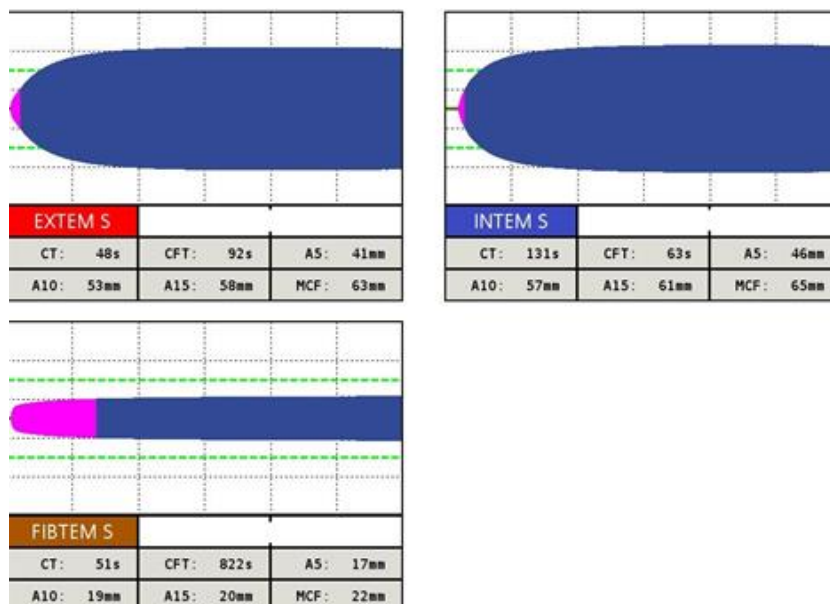
Fibrinolyttinen aktiivisuus on yleensä vähentynyt raskauden aikana, mutta saattaa nousta synnytyksen jälkeen. Hyperfibrinolyysi vaikuttaa hyytymän muodostukseen ja hyytymistekijöiden vähenemiseen, erityisesti fibrinogeenin. Hyperfibrinolyysin estämisen on suositeltu olevan ensimmäinen PPH:n hoidon askel. Traneksaamihapon on todettu olevan turvallinen antifibrinolyttinen lääke PPH:n hoidossa. Tutkimuksen mukaan synnyttäjillä, joilla PPH oli aikaisessa vaiheessa, ennakoivat A5 ja A10 hyytymän voimakkuudet sekä MCF eli maksimaalinen hyytymän lujuus alentunutta hyytymän vahvuutta PPH:n aikana. Parametrit korreloivat myös plasman fibrinogeenin tasojen kanssa. Plasman fibrinogeenipitoisuuden on todettu korreloivan PPH:n esiintyvyyden ja vakavuuden kanssa. (Solomon ym. 2012.)



KUVA 3. ROTEM® kuvaaja jossa näkyvissä synnytyksen jälkeinen koagulopatia. (Solomon ym. 2012, muokattu)

6.3 Vaikutus hoitoon TAYS:ssa

ROTEM:in avulla on voitu kehittää useita hoitoalgoritmeja erilaisiin vuototilanteisiin. Koagulopatian eli veren hyytymisen häiriön nopea hoito on tärkeää vuodon kontrolloimiseksi ja hoidon tulosten parantamiseksi. (Solomon ym. 2012, 851) ROTEM-kuvaajia tulkitaan visuaalisesti (Kuitunen & Ylönen 2015). Kuvassa 4 näkyy normaali potilastulos.



KUVA 4. Normaali hyytyminen. (Mäkelä 2016)

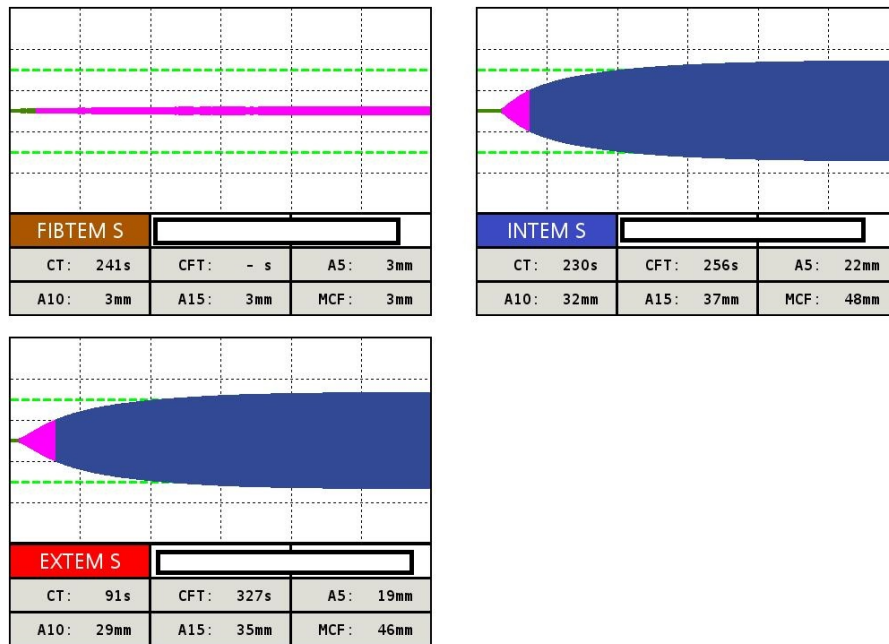
Anne Kuitunen kertoo haastattelussa, että ROTEM on auttanut löytämään vuotavan potilaan vuodon syyn helpommin TAYS:ssa. ROTEM:illa saadaan näkymään lähinnä hyytymistekijöiden tarve ja se, milloin hyytymä alkaa muodostua. Potilaille on uskallettu aloittaa antikoagulaatiohoitoa tai lisätä trombosyytteihin vaikuttavan lääkkeen annosta, kun on nähty, että hyytymä on liian paksu. ROTEM:illa ei kuuluisi ohjata antikoagulaatiohoitoa, mutta sitä käytetään osoittamaan, että vuotovaaraa ei ole. ROTEM on ohjannut paljon fibrinogeeniannosta, kun on nähty, että fibrinogeenin pitoisuus on matala. Myös trombosyyttejä on mahdollisesti jäänyt antamatta trombosytopeenilla potilailla, kun hyytymä on ollut tarpeeksi luja. (Kuitunen 2016.)

TAYS:n teho-osasto on tehnyt omat suosituksensa ROTEM-tulosten käytöstä potilaiden hoidossa. Teho-osaston mahdollisia hoitovaihtoehtoja on tilanteisiin, joissa potilas vuotaa tai potilaalla on trombiriski. (Kuitunen & Ylönen 2015)

Potilaan vuotaessa:

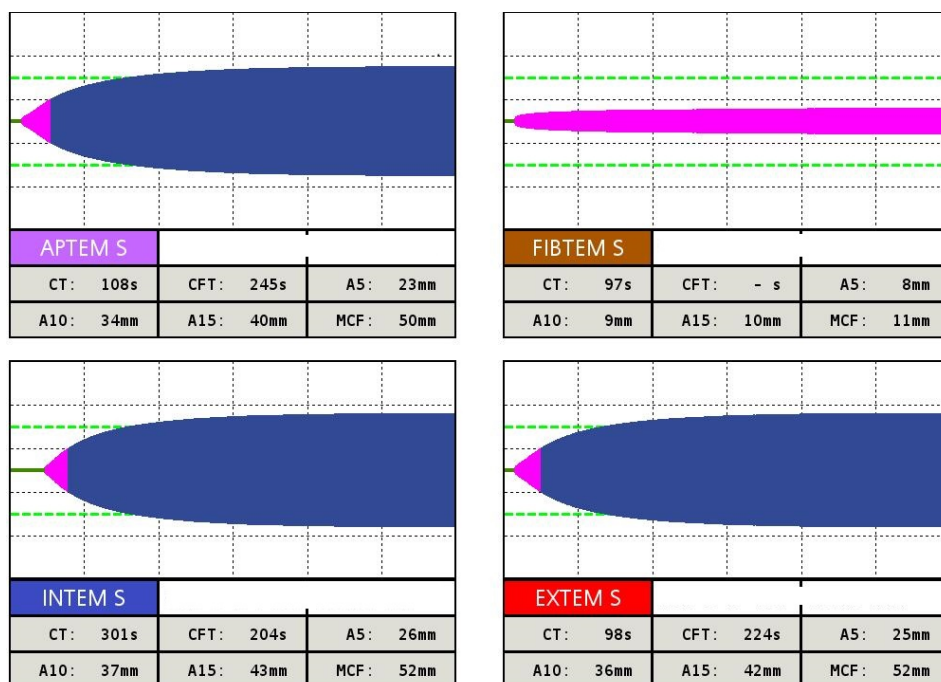
Silloin, kun potilas vuotaa ja EXTEM:in hyytymisaika on pidentynyt (yli 80s) tai EXTEM:in hyytymän muodostusaika on pidentynyt (yli 160s), on potilaalla hyytymistekijäpuute. Tällöin annetaan OctaplasLG® jääplasmaa 10–15 ml/kg tai PCC hyytymistekijävalmistetta 15–25 IU/kg. (Kuitunen & Ylönen 2015.) PCC eli protrombiinikompleksi sisältää hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X, jotka ovat riippuvaisia K-vitamiinista. PCC:tä käytetään verenvuodon hoidossa ja ehkäisyssä (Octaplex pakkausseloste).

Potilaan vuotaessa ja INTEM:in hyytymisajan ollessa pidentynyt (yli 240s) sekä EXTEM:in hyytymisajan ollessa pidentynyt (yli 80s), annetaan hyytymistekijäpuutteen vuoksi potilaalle OctaplasLG® valmistetta 10-15ml/kg. EXTEM A5:n kaventuessa alle 30mm ja FIBTEM A5:n kaventuessa alle 9mm on potilaalla fibrinogeenivajaus, johon annetaan fibrinogeenivalmistetta 2-4g. (Kuitunen & Ylönen 2015.) Kuvassa 5 voi nähdä fibrinogeenipuutoksen, jossa FIBTEM tulos jää alle viitearvojen ja tämä vaikuttaa usein myös muiden parametrien jäämiseen alle viitearvojen.



KUVA 5. Fibrinogeenin puutos. (Mäkelä 2016)

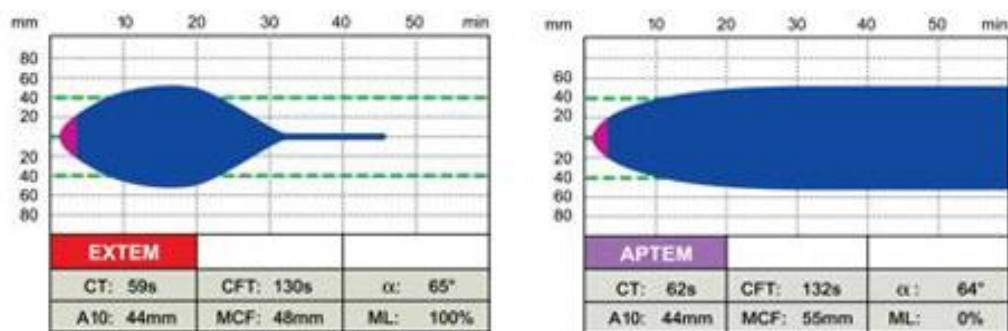
Kun EXTEM A5 on kaventunut (alle 30 mm) ja FIBTEM A5 on normaali (yli 9 mm), on potilaalla trombosyyttivajaus tai trombosyyttien toimintahäiriö, annetaan trombosyyttejä 2-4 pussia. (Kuitunen & Ylönen 2015). Kuvassa 6 näkyy trombosyyttien määrällinen tai toiminnallinen vajaus, jossa FIBTEM on normaali, mutta EXTEM ja INTEM tulosten hyötyväimäkkyydet jäävät alle viitearvojen.



KUVA 6. Trombosyyttien määrällinen tai toiminnallinen vajaus. (Mäkelä 2016)

Potilaan EXTEM:in maksimaalisen hyytymän lujuuden kaventuessa alle 45 mm ja FIBTEM:in maksimaalisen hyytymän lujuuden kaventuessa alle 9 mm, on potilaalla fibrinogeenivajaus, jolloin annetaan fibrinogeenivalmistetta 2-4g ja OctaplasLG® jääplasmaa, sekä mahdollisesti trombosyyttejä. Silloin, kun INTEM:in hyytymisaika on pidentynyt verrattuna HEPTEM:in hyytymisaikaan, potilaalle annetaan protamiinia. (Kuitunen & Ylönen 2015.) Protamiinilla, joka sitoutuu hepariiniin, saadaan nopeasti kumottua hepariinin vaikutus vakavissa verenvuodoissa (Ruskoaho 2014b).

Kun EXTEM A5 on kaventunut alle 30mm tai FIBTEM:in hyytymisaika on yli 600s tai maksimaalinen hyytymän liukeneminen on yli 15% 60min kohdalla, on potilaalla lisääntynyt fibrinolyysi ja tällöin annetaan traneksaamihappoa 25mg/kg (Kuitunen & Ylönen 2015). Traneksaamihappo on lysiini johdos, jota voidaan käyttää lisääntyneen fibrinolyysin aiheuttamiin verenvuotoihin tai verenvuotovaaroihin (Ruskoaho 2014a). Kuvassa 7 nähdään hyperfibrinolyysi, jossa APTEM on normaali ja muiden osatutkimuksien hyytymävoimakkuudet alkavat pienentyä noin 20 minuutin jälkeen.



KUVA 7. Hyperfibrinolyysi. (Allen 2014, muokattu)

Potilaalla trombiriski:

Potilaalla on trombiriski, kun sekä EXTEM:in että FIBTEM:in maksimaalinen hyytymän lujuus on merkittävästi yli viitevälin. EXTEM:illä yli 70mm ja FIBTEM:illä yli 15mm. Lisäksi EXTEM:in hyytymisaika/hyytymän muodostumisaika on lyhyt. Tällöin anti-koagulaatiohoito on turvallista. Lisäksi voi harkita ASA-klopidogreeli –kombinaatiolääkitystä. (Kuitunen & Ylönen 2015.) ASA-klopidogreeli-kombinaatiolääkitystä käytetään suurten valtimotukosriskien hoidossa (Mustonen ym. 2009). Asetyylisalisyylihappo ja klopidogreeli ovat trombosyyttien toimintaa heikentäviä lääkkeitä (Ruskoaho 2014d).

ROTEM:in avulla ei antikoagulaatiohoidon annosta voi ohjata. ROTEM antaa ainoastaan tiedon, että hyytyminen on aktivoitunut (Kuitunen & Ylönen 2015).

6.4 Kustannukset ja rajoitukset

European Society of Anesthesiology:n mukaan ROTEM:iin tukeutuvat verensiirto- ja hyytymishoitoalgoritmit voivat vähentää verensiirtoihin liittyviä kustannuksia traumaissa, sydänkirurgiassa ja maksakirurgiassa. Tämä perustuu (Görlingerin ym. 2011) tutkimuksiin, joissa on todettu viskoelastisiin menetelmiin perustuvien algoritmien vähentäneen siirtoihin liittyviä kustannuksia, sillä viskoelastisten testien avulla voidaan antaa optimoitua ja räätälöityä hoitoa. Mahdolliset vähentyneet siirrot ja uusitut toimenpiteet ovat merkittäviä vaikutuksia potilasturvallisuudelle sekä terveydenhuollon kustannuksille. (Kozek-Langenecker ym. 2013, 307-308.)

ESA toteaa myös, että antamalla kohdennettua hoitoa esimerkiksi hyytymiskonsentraateilla, on mahdollista vähentää kustannuksia. Tutkimuksessa, jossa ROTEM:iin yhdistettiin trombosyyttifunktio tutkimukset ja näiden mukaan hoidettiin sydänkirurgia potilaita ensisijaisesti hyytymistekijäkonsentraateilla, onnistuttiin vähentämään tehokkaasti allogeenisten verivalmisteiden siirtoja, tromboottisia /tromboembolisia tapahtumia ja kustannuksia. Samanlaisia tuloksia raportoitiin myös sisäelin- ja maksakirurgiassa. (Kozek-Langenecker ym. 2013, 307-308.) Tutkimuksissa kustannustehokkuutta on tutkittu eniten koskien sydänkirurgiaa, jossa tulokset ovat erittäin positiivisia. ROTEM:in käytöstä PPH:ssa ei ole yhtä paljoa tutkimustietoa kuin esimerkiksi sen käytöstä traumassa. ESA kuitenkin toteaa, että ROTEM:in käytöstä PPH:ssa saattaa olla hyötyä, etenkin hyperfibrinolyysin havaitsemisessa ja sen hoidossa (Haas ym. 2014). Tutkimuksissa on saatu myös eriäviä tuloksia, esimerkiksi Whitingin ym. tekemässä tutkimuksessa, todetaan, että viskoelastisten analyysien käyttö ei välttämättä ole kustannustehokasta kuin trauman hoidossa. Tämä johtuu verivalmisteiden suuresta siirtomäärästä traumapotilaille. (Whiting ym. 2015.)

ROTEM-tutkimuksen suurin puute on sen epäherkkyys monille hyytymistekijöihin tai trombosyytteihin vaikuttaville lääkeaineille. Hyytymistekijöihin vaikuttavia lääkeaineita, joiden vaikutus näkyy tutkimuksissa heikosti tai vaihtelevasti ovat esimerkiksi varfariini,

dabigatraani, pienimolekyyliset hepariinit sekä suorat trombiini ja hyytymistekijä X-inhibiittorit. ROTEM-tuloksissa ei myöskään näy trombosyyttifunktio kovinkaan hyvin (Kuitunen 2016). Trombosyytteihin vaikuttavia lääkkeitä, joiden vaikutus ei näy, ovat esimerkiksi asetyyლისისყილიჰაპო ja klopidogreeli. (Fimlab Laboratoriot Oy 2015b, Kuitunen & Ylönen 2016) Glykoproteiini IIb/IIIa –estäjien toiminta saattaa näkyä tuloksessa, sillä trombosyytit aktivoituvat ensisijaisesti trombiinin vaikutuksessa ROTEM-tutkimuksessa. Tutkimuksessa ei myöskään kunnolla näy Von Willebrand tekijän häiriö tai puutos. Koska analyysi tehdään vakioitussa lämpötilassa, on tulkittaessa huomioitava potilaan lämpötila, sekä kalsium ja hemoglobiinitaso ja pH-arvo. (Kuitunen & Ylönen 2016.)

7 OPINNÄYTETYÖN METODIT

Opinnäytetyön menetelmänä on kvalitatiivinen tutkimus. Opinnäytetyössä on ensin kuvaileva kirjallisuuskatsaus, jossa kuvataan hyytymisjärjestelmän toiminta, ROTEM-tutkimuksen menetelmä ja ROTEM-tutkimuksen vertautuminen muihin hyytymistutkimuksiin. Aineisto koostuu tieteellisistä artikkeleista, esitteistä ja alan kirjallisuudesta. Valitsimme kirjallisuuskatsauksen, koska se antaa mahdollisuuden käsitellä aihetta laaja-alaisesti. Opinnäytetyössä käytämme myös puolistrukturoitua teemahaastattelua täydentämään aineistoa, sillä ROTEM-tutkimuksen käyttösyistä ja tutkimuksen tulosten vaikutuksesta potilaan hoitoon TAYS:ssa ei ole julkista dokumentaatiota. Haastattelemme TAYS:n teho-osaston apulaisylilääkäri Anne Kuitusta, joka on paneutunut potilaiden tietoihin, joiden hoidossa on käytetty ROTEM-tutkimusta.

Laadullinen tutkimus on tyypillisesti monitahoista tiedonhankintaa, jossa tutkija luottaa havaintoihinsa ja tarkastelee aineistoaan yksityiskohtaisesti, pyrkien paljastamaan odottamattomia asioita. Tutkija ei itse määrää mikä tutkimuksessa on tärkeää. Laadullisissa tutkimuksissa suositaan usein menetelmiä, joissa tutkittavien näkökulmat saadaan parhaiten esille. Teemahaastattelu on esimerkki tällaisesta metodista. Laadulliseen tutkimukseen valitaan tarkoituksenmukainen kohdejoukko, eikä käytetä satunnaisotoksia. Tapaukset ovat ainutlaatuisia ja aineistoa tulkitaan sen mukaisesti. Tutkimus on joustavaa ja suunnitelma syntyy ja muokkautuu tutkimuksen edetessä. (Hirsjärvi, Remes & Sajavaara 2008, 160.)

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on yleiskatsaus, jolla voidaan kuvata laajoja aineistoja ilman tiukkoja ja tarkkoja aineistoa rajaavia sääntöjä. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tiivistää keskeiset asiat aiemmin tehdyistä tutkimuksista. (Salminen 2011, 6-7.) Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen perustana on tutkimuskysymys, joka kerätyn aineiston perusteella saa aikaan laadullisen ja kuvailevan tuotoksen, (Kangasniemi ym. 2013, 291-292) ja määrittää tutkimuksen neljään vaiheeseen. Ensiksi muodostetaan tutkimuskysymys, tämän jälkeen valitaan aineisto ja rakennetaan kuvailu ja lopuksi tarkastellaan tuotettua tulosta. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen aineiston riittävyys määräytyy tutkimuskysymyksen laajuudesta. Kirjallisuusperusteisessa katsauksessa on tärkeää, että se sisältää pohdinnan, jossa kootaan keskeiset tuotetut tulokset ja tarkastellaan niitä laajasta näkökulmasta. (Kangasniemi ym. 2013, 291, 295, 297.)

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on menetelmällisesti väljä ja sen vuoksi raportoinnissa ja tutkijan tai tutkijoiden tekemissä valinnoissa korostuu eettisyys ja luotettavuus. Luotettavuutta tulee tarkastella kriittisesti tutkimuskysymyksen ja valitun kirjallisuuden perustelussa, argumentoinnin vakuuttavuudessa ja prosessin johdonmukaisuudessa. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on tutkimusmenetelmänä saanut kritiikkiä sattumanvaraisuutensa ja subjektiivisuutensa takia. Menetelmän mahdollisuutta ohjata tiettyihin erityispiirteisiin ja sen argumentoitavuutta on kuitenkin pidetty sen vahvuutena. (Kangasniemi ym. 2013, 292, 297.)

Puolistrukturoitu haastattelu eli teemahaastattelu on välimuoto lomake- ja avoimesta haastattelusta. Haastattelun aihepiiri on tiedossa ja haastattelua varten on valmisteltu runko, jossa kysymysten tarkka muoto ja järjestys voi vaihdella. (Hirsjärvi ym. 2008, 203.) Teemahaastattelu etenee etukäteen valittujen teemojen ja niihin liittyvien tarkentavien kysymysten mukaan. Ihmisten tulkinnat asioista ja niille annettavat merkitykset korostuvat teemahaastattelussa. (Tuomi & Sarajärvi 2009, 75.)

Litterointia eli sanasta sanaan puhtaaksikirjoitusta käytetään tallennetun aineiston purkamiseen. Litteroinnin voi tehdä koko haastattelusta tai esimerkiksi teema-alueista valikoiden. Yksiselitteisiä ohjeita aineiston litterointiin ei ole olemassa. Tutkimustehtävä osoittaa kuinka tarkka litterointi on tarpeen. Sanasta sanaan kirjoittaminen vie aikaa ja on työlästä, joten litterointitarkkuudesta päätettäessä on mietittävä millaisia litterointikoodeja käyttää. (Hirsjärvi & Hurme 2010, 138-140.)

Sisällönanalyysin tarkoitus on järjestää aineisto tiiviiksi ja selkeäksi, hävittämättä kuitenkaan sen sisältämää tietoa. Aineistoa selkeytetään analyysin avulla, jolloin tutkittavasta ilmiöstä saadaan tehtyä luotettavia ja selkeitä johtopäätöksiä. Aineistolähtöisessä sisällönanalyysissä voidaan käyttää kolmivaiheista prosessia, jossa aineisto pelkistetään, ryhmitellään ja luodaan teoreettiset käsitteet. (Tuomi & Sarajärvi 2009, 108.)

Aineiston pelkistämisessä data tiivistetään tai pilkotaan osiin. Tutkimustehtävä ohjaa pelkistämistä. Ryhmittelyssä aineisto käydään tarkasti läpi etsien käsitteitä, jotka kuvaavat samankaltaisuuksia ja eroavaisuuksia aineistossa. Käsitteet ryhmitellään ja luokitellaan erilaisten piirteiden, käsitysten tai ominaisuuksien mukaan. Ryhmittelyn jälkeen aineistosta valitaan olennainen tieto tutkimukseen. Tämän tiedon pohjalta luodaan teoreettisia

käsitteitä, joista tutkija muodostaa vastauksen tutkimustehtävään. (Tuomi & Sarajärvi 2009, 108-112.)

8 OPINNÄYTETYÖPROSESSI

8.1 Aiheen valinta ja opinnäytetyösuunnitelma

Opinnäytetyöprosessimme alkoi huhtikuussa 2015 opinnäytetyöaiheiden jaolla. Saimme valmiiksi aiheilistan, josta meille molemmille oli silmään pistänyt aihe: Tromboelastometria/-grafia Fimlabin verikeskuksen trombosyyttitutkimusten aiheena. Meitä onnisti ja saimme haluamamme aiheen opinnäytetyöksemme. Aiheen valitsimme, koska se oli mielenkiintoinen ja olemme molemmat kiinnostuneita immunohepatologiasta ja verikeskus-toiminnasta.

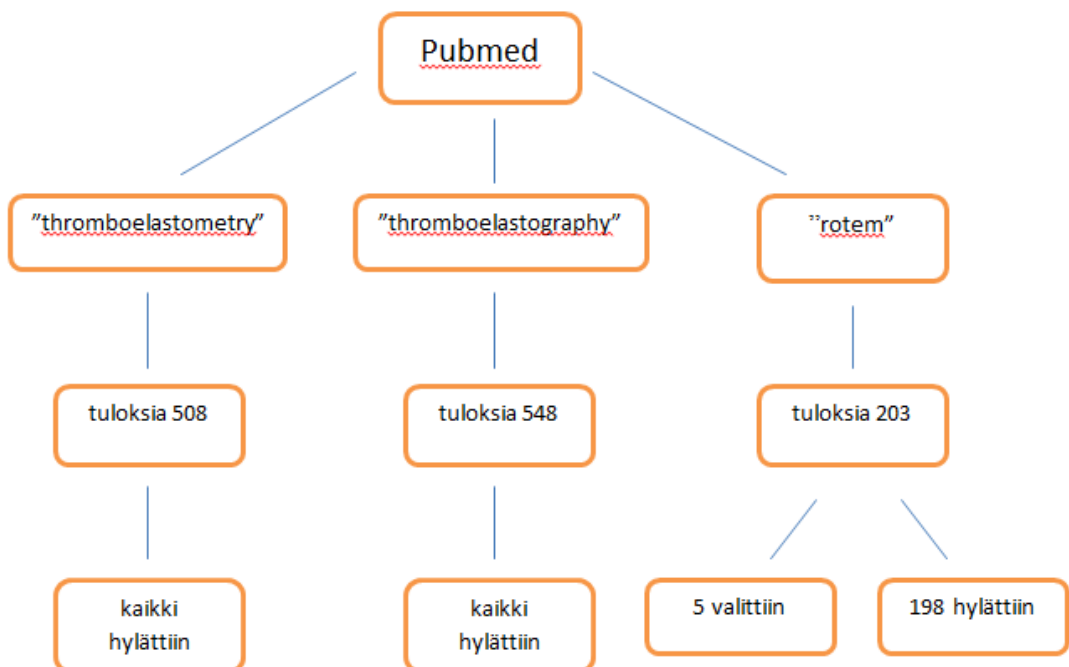
Aiheiden jaon jälkeen aloitimme ideapaperin työstämisen. Ideapaperit esitettiin seminaarissa toukokuun alussa 2015. Meillä ei ollut vielä tarkempaa tietoa aiheestamme, sillä emme olleet tavanneet toimeksiantajamme, joten ideapaperi oli sen hetkinen näkemyksemme. Ideapaperissa pohdimme kenelle ja miksi työmme teemme ja kuinka toimeksiantaja hyötyy siitä. Pohdimme myös opinnäytetyön tarkoitusta ja tavoitetta, sekä toteutusta ja tulevaa tuotosta.

Ideapaperiseminaarin jälkeen tapasimme Fimlabin verikeskuksen toimeksiantajamme Antti Valanteen sekä verikeskuksen henkilökuntaa, jotka kertoivat meille ideoitaan opinnäytetyöstämme. Antti esitteli meille ROTEM-analyysia ja laitetta ja pääsimme myös kokeilemaan, kuinka laite toimii. Aihe ei ollut meille ennestään tuttu, joten uutta asiaa oli paljon. Pyrimme kirjaamaan jokaisen idean ja toiveen ylös. Tästä ideapaperista poimimme ja rajasimme yhdessä ohjaavan opettajan kanssa opinnäytetyöhön sopivat teemat. Opinnäytetyön rajaaminen oli haastavaa ja päädyimme jättämään osan toimeksiantajan toivomista aiheista pois, jotta opinnäytetyö ei muodostuisi liian laajaksi.

Opinnäytetyösuunnitelmaseminaari oli jo viikon kuluttua ideapaperin esittämisestä. Opinnäytetyösuunnitelmasta ilmeni mitä ja miksi tutkimme ja kuinka hankimme ja käytämme aineistoa. Tutkimuksen raportointi, aikataulu ja rahoitus konkretisoituivat suunnitelmassa. Opinnäytteen tavoite, tarkoitus ja tutkimustehtävät selkenivät ja opinnäytetyösuunnitelmaan annoimme työlle nimeksi ROTEM-analyysin käyttöindikaatiot ja kliininen vaikutus potilaan hoitoon TAYS:ssa.

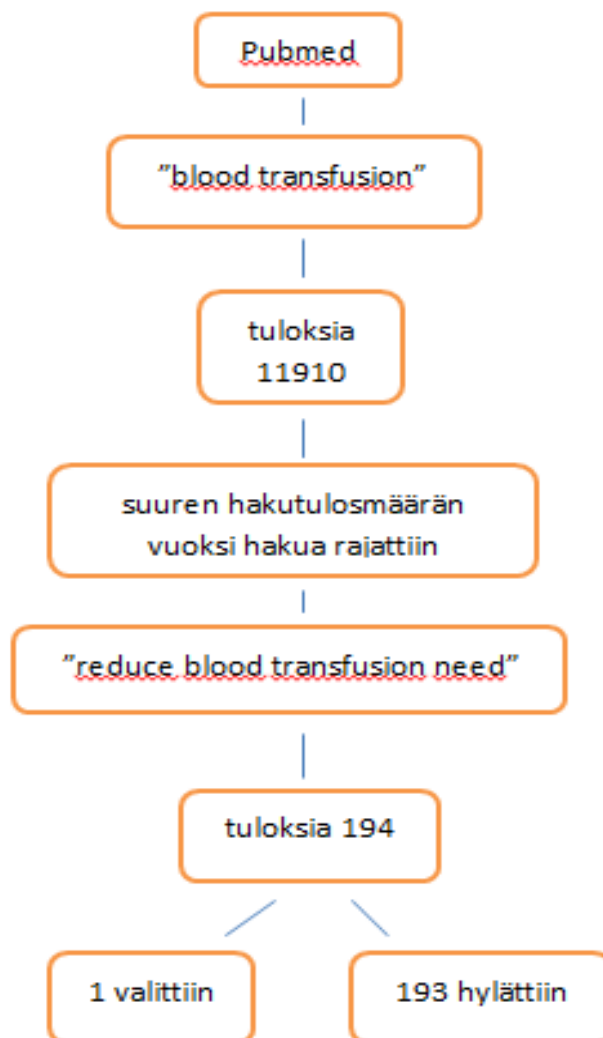
Opinnäytetyön aineiston keräämisen aloitimme ensimmäisen kerran elokuussa 2015, jolloin kirjoitettiin myös osa teoreettisesta viitekehystä. Syyskuun lopulla 2015 alkoi pitkä työharjoittelujakso, joten pystyimme jatkamaan opinnäytetyötä vasta harjoittelun jälkeen maaliskuussa 2016. Aineiston keruuta jatkettiin keväällä ja aloitettiin kirjallisuuskatsauksen kirjoittaminen.

Kirjallisuuskatsaus aloitettiin aineiston keruulla. Aineiston keräämiseen käytettiin e-aineistoportaali Nelliä ja sen tiedonhakukantaa Pubmediä. Pubmed Centralista löytyy verkolehtiä bio- ja lääketieteiden aloilta. Hakusanoina käytettiin ensin ”thromboelastometry” ja ”thromboelastography” termejä. Näillä hakusanoilla tuloksia tuli kuitenkin -niin paljon, että hakusanaksi valikoitui ”rotem”, jolla tuloksia tuli hieman rajatumpi määrä. Myöhemmin hakua laajennettiin kohdennetusti ottamalla mukaan verivalmisteiden käytön näkökulmaa. Haussa käytettiin aluksi termiä ”blood transfusion”, mutta suuren hakutulomäärän vuoksi rajasimme hakua käyttämällä termiä ”reduce blood transfusion need”. Haku rajattiin koskemaan artikkeleita, jotka olivat kokonaisuudessaan käytettävissä ilmaiseksi ja julkaistu viimeisen kymmenen vuoden sisällä. Lähdemateriaaliksi valittiin tieteellisiä ja kansainvälisiä artikkeleita.



KUVIO 1. Tietokanta Pubmedistä haetut artikkelit (Mäntylä 2016)

Kirjallisuuskatsaukseen artikkelit valittiin ensin otsikoiden perusteella. Otsikoiden tuli olla opinnäytetyömme aiheeseen sopivia. Artikkeleista, joissa otsikko tuki aiheitamme, luettiin tiivistelmät. Lopullinen valinta tehtiin tiivistelmien osuvuuden perusteella. Tutkimusten tuli olla mahdollisimman tuoreita ja asianmukaisia. Niiden sisällön tuli soveltua opinnäytetyömme tavoitteeseen, tarkoitukseen ja asetettuihin tutkimustehtäviin. Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui Pubmedistä yhteensä 6 artikkelia. ”Thromboelastometry” hakusanalla tuloksia löytyi 508 ja ”thromboelastographylla” tuloksia tuli 548. ”Rotem” hakusanaa käyttämällä tuloksia saatiin yhteensä 203 kappaletta. Niistä 5 valittiin ja 198 hylättiin. ”Blood transfusion” haulilla tuloksia tuli 11910. ”Reduce blood transfusion need” hakusanalla tuloksia löytyi 194 ja näistä 1 valittiin ja 193 hylättiin.



KUVIO 2. Tietokanta Pubmedistä haetut artikkelit verivalmisteiden käytöstä (Mäntylä 2016)

Kirjallisuuskatsauksen ja teoreettisen viitekehyksen tekoon käytettiin myös muuta lähdemateriaalia. Teorialähteinä käytettiin alan kirjallisuutta ja tunnettuja tieteellisiä julkaisuja, kuten Duodecimiä ja portaalipalvelu Terveysporttia, sekä Fimlab Laboratoriot Oy:n ohjekirjaa ja TAYS:n teho-osaston lääkäriohjeita. Haemoviewin sivuilta löytyi hyödyllisiä artikkeleita opinnäytetyöhön. Haemoview diagnostics on yksityinen australialainen yhtiö, joka toimittaa ROTEM:in ja Rochen laitteita Australiassa ja Uudessa-Seelannissa. Lähdemateriaalia tarkasteltiin kriittisesti ja opinnäytetyön päämäärä mielessä pitäen, jonka vuoksi lähteiksi kelpuutettiin vain materiaalit, joista oli hyötyä opinnäytetyössämme.

8.2 Haastatteluprosessi

Opinnäytetyöhömmä teimme asiantuntijahaastattelun, kun TAYS:n teho-osaston apulaisylilääkäri Anne Kuitunen lupautui haastateltavaksemme. Haastattelun teko oli meille uutta. Toimeksiantajamme Antti Valanne tunsu Anne Kuitusen entuudestaan ja oli kysynyt häntä haastateltavaksemme. Lähestyimme Annea sähköpostitse ja sovimme sopivan ajankohdan haastattelulle. Päädyimme tekemään puolistrukturoidun eli teemahaastattelun, sillä oli luonnollista muodostaa teemat tutkimustehtävien pohjalta. Teemahaastattelua varten teimme haastattelurungon (liite1), johon tuli seitsemän pääkysymystä. Lisäksi esitimme useita tarkentavia ja lisätietoa hakevia kysymyksiä. Kysymysten järjestys pysyi koko haastattelun ajan, mutta tarkat muodot elivät. Kysymysrunkoa laatiessa pyrimme välttämään kysymyksiä, joihin voisi vastata kyllä tai ei. Emme halunneet liikaa johdatella haastateltavaa, vaan halusimme jättää kysymyksiin hieman laajuutta ja avoimuutta, jotta haastateltavan näkemykset tulisivat esille.

Haastattelu toteutettiin aiemmasta suunnitelmasta poiketen huhtikuun alussa 2016. Menimme haastattelemaan Anne Kuitusta hänen työpaikalleen TAYS:n teho-osastolle. Haimme kahvit ja asetuimme rauhalliseen odotustilaan haastattelua varten. Aluksi kerroimme lyhyesti Annelle opinnäytetyöstämme ja tämän jälkeen laitoimme sanelimen päälle ja aloitimme haastattelun. Olimme etukäteen kysyneet häneltä luvan haastattelun tallentamiseksi. Sanelimen saimme lainaksi TAMK:in help deskistä.

Pohdimme useammankin asiantuntijahaastattelun tekemistä, mutta Anne Kuitusen suosituttua haastateltavaksi, totesimme häneltä saadun tiedon riittävän opinnäytetyöhön. Kuitunen oli mukana tuomassa ROTEM-tutkimusta Tampereelle ja oli tottunut käyttämään

sitä paljon jo aiemmin. Hän on luennoinut myös ROTEM:in käytöstä paljon. Kuitunen oli tehnyt pohjatyötä käyden läpi ROTEM-tutkimuksen potilastietoja, joten emme olleet itse potilastietojen kanssa tekemisissä, eikä eettisyys näin tuottanut ongelmia tutkimukselle.

Haastattelun jälkeen aloitimme pian haastatteludatan purkamisen. Ensiksi siirsimme tiedoston sanelimelta tietokoneelle ja poistimme sanelimen tallenteen. Päädyimme litteroimaan tallenteen puhtaaksi kirjoittaen sanasta sanaan, sillä opinnäytetyössämme ei ollut kuin yksi haastattelu ja se oli pituudeltaan noin puoli tuntia. Litterointikoodien ja symbolien käytön jätimme pois ajan säästämiseksi, emmekä kokeneet niitä tarpeelliseksi työssämme, koska haastattelu ei ollut niin pitkä ja pystyimme jäsentelemään haastattelua ilman litterointikoodeja.

Puhtaaksi kirjoitusta tehtiin kahtena päivänä ja yhteensä aikaa kului yli seitsemän tuntia. Litteroinnin aloitimme kuuntelemalla tallenteen useamman kerran läpi. Nauhoitteen tultua tutuksi kuuntelimme muutaman sanan kerrallaan ja kirjoitimme ne puhtaaksi. Lyhyen pätkän puhtaaksi kirjoitettua palasimme taas tallennetta takaisin ja tarkastimme oikeinkirjoituksen. Koko tallenteen läpi käytyä kuuntelimme vielä haastattelun kokonaisuudessaan uudestaan.

Litteroitua haastatteluaineistoa luimme useaan kertaan ensin läpi. Käytimme haastattelun selkeyttämisessä sisällönanalyysiä, jonka aloitimme pelkistämällä ja tiivistämällä aineiston sekä karsimalla ylimääräiset ilmaisut. Aineiston pelkistämisen jälkeen ryhmittelimme tiivistetyn datan teemahaastattelussa käyttämiemme teemakysymysten mukaisesti. Lopuksi poimimme opinnäytetyömme tutkimuskysymyksiin vastaavat oleellisimmat tiedot ja muodostimme niille käsitteet. Käsitteiden avulla pyrimme löytämään yhteyksiä teemoitettujen aiheiden väliltä. Käsitteiksi muodostuivat hyöty, vertautuminen, käyttöaihe, tilaaminen, vaikutus ja kustannukset.

9 POHDINTA

Opinnäytetyön tavoitteena oli tuottaa Fimlab Laboratoriot Oy:n verikeskukselle jäseneltyä tietoa ROTEM-tutkimuksen käyttöaiheista ja niiden vaikutuksesta potilaan hoitoon TAYS:ssa. Tarkoituksena oli kuvata ROTEM-analysaattorin menetelmää, käyttöaiheita ja vaikutusta potilaan hoitoon, sekä vastata asetettuihin tehtäviin. Tietoa ROTEM-analysaattorin menetelmästä ja sen käytöstä löytyi paljon. Tämän vuoksi pyrimme rajaamaan tiedon määrää käyttämällä mahdollisimman luotettavista ja tuoreista lähteistä saatavaa tietoa. Hakukoneena käytimme Pubmediä ja sieltä valitsimme lähteiksi tieteellisiä ja kansainvälisiä artikkeleita, jotka olivat saatavilla ilmaiseksi. Tämän vuoksi suuri määrä paljon hyvää tietoa sisältäviä maksullisia artikkeleita jäi opinnäytetyössämme hyödyntämättä. Suurin osa käytettävistä materiaaleista oli myös englanninkielisiä, mikä oli opinnäytetyön tekemisen kannalta haastavaa, koska artikkeleissa käytetty englanninkieli vaati erityissanaston osaamista. Mietimme, olemmeko varmasti kääntäneet ja tulkinneet kaiken käytetyn materiaalin oikealla tavalla. Kielitaitomme harjaantui kuitenkin prosessin edetessä ja pystyimme löytämään englanninkielisistä artikkeleista oleellisen tiedon. Suomenkielistä tietoa ROTEM:ista on tarjolla vain vähän. Tämän vuoksi onkin mielestämme hyvä, että pystyimme opinnäytetyömme avulla vastaamaan Fimlab Laboratoriot Oy:n verikeskuksen tarpeisiin, tuottamalla heidän tarvitsemaansa tietoa ROTEM-tutkimuksen käyttöaiheista ja vaikutuksesta potilaan hoitoon. Tältä osin työmme vastaa asetettua tavoitetta.

Kirjallisuuskatsauksen lisäksi täydensimme opinnäytetyötämme haastattelun avulla. Haastattelun teko oli meille uutta, joten perehdyimme kirjallisuuteen haastattelun teosta etukäteen. Tällä tavalla pystyimme laatimaan haastattelurungon ja toteuttamaan haastattelun laadukkaasti. Haastattelimme teho-osaston apulaisylilääkäri Anne Kuitusta hänen työpaikallaan. Haastattelutilanne oli aluksi jännittävää, mutta rentouduimme hyvinkin nopeasti, sillä haastattelutilanne oli rento ja luonnollinen. Haastattelu sujui hyvin ja mielekkäästi, sillä Kuitusta oli helppo haastatella. Kokemattomuutemme kuitenkin näkyi haastattelun teossa hieman, meillä oli esimerkiksi haastattelurunko paperilla mukana, johon tukeuduimme jonkin verran. Pyrimme haastattelussa olemaan puolueettomia ja välttämään haastateltavan johdattelua. Jälkeenpäin pohdimme myös, kuinka haastateltavan omat mielipiteet vaikuttavat haastattelun luotettavuuteen. Kuitunen puolsi ROTEM:in

käyttöä ja hyödyllisyyttä, mutta osasi tarkastella myös kriittisesti ROTEM-analyysia, joten mielestämme haastattelua voidaan pitää luotettavana. Kuitusen tietotaito ja asiantuntijuus ovat lisäksi luotettavuutta puoltavia.

Päätimme tehdä ainoastaan yhden asiantuntijahaastattelun opinnäytetyöhön, koska emme usko, että useampi haastattelu olisi tuonut paljota enempää tietoa. Opinnäytetyömme olisi myös useampien haastattelujen vuoksi kasvanut liian laajaksi, koska käytimme työsämme jo kahta menetelmää. Haastattelun litterointi oli myös työläs ja iso urakka, vaikka tallenne ei ollutkaan pitkä, joten useamman haastattelun tekeminen olisi vienyt paljon aikaa. Jälkikäteen teemahaastattelun teko oli mielestämme hyvä ratkaisu, koska sen avulla haastattelu oli kokemattomana helpompi toteuttaa. Teemojen käyttö oli luontevaa ja työtämme helpottavaa sekä selkeyttävää. Haastattelun teko oli mielenkiintoista ja opettavaista. Tämän haastattelun jälkeen olisi helpompaa lähteä tekemään uutta haastattelua.

Opinnäytetyön teko on ollut opettavaista ja antoisaa. Olemme saaneet paljon tietoa ROTEM:ista ja olemmekin kiinnostuneet aiheesta lisää. ROTEM:ista tarvittaisiin lisää jatkotutkimuksia. Varsinkin konkreettinen tieto sen käytön vaikutuksesta hoidon kustannuksiin olisi hyödyllistä. Kustannuksista ei ole saatavilla paljota tutkimustietoa ja erityisesti ROTEM:in vaikutus mahdollisesti säästettäviin hoitopäiviin ja verivalmisteisiin olisi mielestämme hyödyllinen tutkimusaihe. Suurimmassa osassa käyttämiämme artikkeleita, todetaan myös tarve jatkotutkimuksille. Myös muista kuin TAYS:ssa laadituista hoitoalgoritmeista olisi varmasti saatavilla lisätietoa, mutta tässä työssä keskityimme kuitenkin TAYS:n hoitoalgoritmeihin, jotta työstä ei tulisi liian laaja. ROTEM on aiheena mielenkiintoinen ja sen käyttöä tulisi hyödyntää mielestämme enemmänkin. Jos yksikin verivalmiste pystytään säästämään, on ROTEM:in käyttö mielestämme perusteltua.

LÄHTEET

Allen, T. 2014. Thromboelastometry: its methodology, application, and benefits. Medical Laboratory Observer. Tulostettu 1.8.2016 <http://www.mlo-online.com/thromboelastometry-its-methodology-application-and-benefits.php>

Calatzis A., Spannagl M. & Vorweg M. 2009. ROTEM® Analysis Targeted Treatment of Acute Haemostatic Disorders. Tulostettu 10.3.2016

Fimlab Laboratoriot Oy. 2012. Fibrinogeeni. Luettu 18.5.2016 http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6656;id=8702

Fimlab Laboratoriot Oy. 2014. Tromboplastiiniaika, aktivoitu partiaalinen. Luettu 1.4.2016 http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6658;id=12330

Fimlab Laboratoriot Oy. 2015a. Tromboplastiiniaika, INR-tulostus. Luettu 1.4.2016 http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6659;id=13190

Fimlab Laboratoriot Oy. 2015b. Rotem-hyytymistutkimus. Luettu 28.4.2016 http://laboratorio.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=8718;id=13332

Görlinger, K., Dirkmann, D., Hanke, A.A., Kamler, M., Kottenberg, E., Thielmann, M., Jakob, H. & Peters, J. 2011. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. Luettu 16.3.2016 <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1933929>

Haas T., Görlinger K., Grassetto A., Agostini V., Simioni P., Nardi G. & Ranucci M. 2014. Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. Tulostettu 20.4.2016. <http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2014N12A1320>

Haas, T., Spielmann, N., Mauch, J., Madjdpour, C., Speer, O., Schmutz, M. & Weiss, M. 2011. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard coagulation testing in paediatric surgery. British Journal of Anaesthesia. Tulostettu 19.5.2016 <http://bjaoxfordjournals.org/content/108/1/36.long>

Haemoview Diagnostics. 2015. Rotem® analysis. Luettu 26.5.2016 <http://www.haemoview.com.au/rotem-analysis.html>

Health Policy Advisory Committee on Technology. 2012. Rotational thromboelastometry (ROTEM®) - targeted therapy for coagulation management in patients with massive bleeding. Tulostettu 13.4.2016 http://www.haemoview.com.au/uploads/2/5/4/9/25498232/qlid_healthpact_rotem.pdf

Hillman, R., Ault, K. & Rinder, H. 2005. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. New York: McGraw-Hill cop.

Hiippala S. 2004. Veri- ja plasmavalmisteiden käyttö akuutin verenvuodon hoidossa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. Luettu 1.5.2016 http://www.terveysportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/ltkb/avaa?p_artikkelid=duo94209&p_haku=j%C3%A4%C3%A4plasma

Hirsjärvi, S. & Hurme, H. 2010. Tutkimushaastattelu. Gaudeamus Helsinki University Press Oy Yliopistokustannus.

Hirsjärvi, S., Remes, P. & Sajavaara, P. 2008. Tutki ja kirjoita. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Ilmakunnas, M., Remes, K., Hiippala, S., Mäkisalo, H. & Aberg, F. 2016. Trombosyytti-siirrot verenvuotojen ehkäisyssä. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. Luettu 25.7.2016 http://www.duodecim-lehti.fi.elib.tamk.fi/web/guest/haku?p_auth=9WZ7QRd1&p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&Article_WAR_DL6_Articleportlet_viewType=viewArticle&Article_WAR_DL6_Articleportlet_tunnus=duo13153&Article_WAR_DL6_Articleportlet_p_frompage=haku

Juvonen E., Sainio S. & Krusius T. 2013. Verensiirto: käyttöaiheet, suositus ja haitat. Lääkäriin käsikirja. Terveysportti. Tulostettu 13.4.2016 http://www.terveysportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/ltkb/koti?p_artikkeli=ykt00392&p_haku=verensiirto

Kander, T., Larsson, A., Taune, V., Schött, U. & Tynngård, N. 2016. Assessment of Haemostasis in Disseminated Intravascular Coagulation by Use of Point-of-Care Assays and Routine Coagulation Tests, in Critically Ill Patients; A Prospective Observational Study. Luettu 1.8.2016 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784845/>

Kangasniemi, M., Utriainen, K., Ahonen, S-A., Pietilä, A-M., Jääskeläinen, P. & Liikainen, E. 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. Hoitotiede, 25 (4).

Kozek-Langenecker S., Afshari, A., Albaladejo, P., Santullano, C., De Robertis, E., Filipescu, D., Fries, D., Görlinger, K., Haas, T., Imberger, G., Jacob, M., Lancé, M., Llau, J., Mallett, S., Meier, J., Rahe-Meyer, N., Samama, C., Smith, A., Solomon, C., Van der Linden, P., Wikkelsø, A., Wouters, P. & Wyffels, P. 2013. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anesthesiology. Tulostettu 16.3.2016 http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2013/06000/Management_of_severe_perioperative_bleeding_.2.aspx

Krusius t., Juvonen E., Meriläinen K. (toim.) 2013. Verivalmisteiden käytön opas 2013. Suomen punainen risti. Veripalvelu. Libris Oy.

Kuitunen A. Apulaisylilääkäri 2016. Haastattelu 5.4.2016. Haastattelijat Mäkelä, J & Mäntylä, E. Litteroitu. Tampere.

Kuitunen A. & Ylönen A. 2016. Veren vieritestausmenetelmä- Rotem, Multiplate Tehon lääkäriohjeet, TAYS. Tulostettu 5.4.2016

Kuitunen A. 2014. DIC. Terveysportti. Luettu 5.5.2016. http://www.terveysportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/aho/koti?p_artikkeli=aho01160&p_haku=dic

Lassila R. 2015. Veren hyytyminen – verihiutaleiden, hyytymisjärjestelmän ja fibrinolyysin yhteistoiminta. Veritaudit. Luettu 1.4.2016 http://www.oppiportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=inf04624&p_selaus=100361

Mustonen, P., Halinen, M., Melin, J., Mustonen, P., Niemi, T., Puurunen, M. & Lassila, R. 2009. Sydänpotilaan antitromboottinen lääkitys leikkausten ja pientoimenpiteiden yhteydessä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. Luettu 11.6.2016 http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&viewType=viewArticle&tunnus=duo97758

Niemelä, O. & Pulkki, K. (toim.) 2010. Laboratoriolääketiede - kliininen kemia ja hematologia. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy.

Octaplex infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten 500 IU. Pakkausseloste. Tulostettu 11.6.2016. http://www.laakeinfo.fi/Medicine.aspx?m=20209&i=OCTAPHARMA_OC-TAPLEX

Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E. 2015. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Rodak, B., Fritsma, G. & Keohane, E. 2012. Hematology clinical principles and applications. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

ROTEM® *delta* operating manual 1.6.0.02. 2010. Germany.

Roulet, S., Pillot, J., Freyburger, G., Biais, M., Quinart, A., Rault, A., Revel, P. & Sztark, F. 2010. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenemia during orthotopic liver transplantation. British Journal of Anaesthesia. Tulostettu 25.5.2016 <http://bj.oxfordjournals.org/content/104/4/422.long>

Ruskoaho, H. 2014a. Antifibrinolyttiset lääkeaineet. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Luettu 11.6.2016 <http://www.oppiportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/oppi/lft00875>

Ruskoaho, H. 2014b. Hepariinien haitat. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Luettu 11.6.2016 <http://www.oppiportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/oppi/lft00875>

Ruskoaho, H. 2014c. Hyytymistekijät ja hyytymistä estävät tekijät. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Luettu 11.6.2016 <http://www.oppiportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/oppi/lft00875>

Ruskoaho, H. 2014d. Trombosyyttien toimintaan vaikuttavan lääkehoidon yleisperiaatteet. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Luettu 11.6.2016 <http://www.oppiportti.fi.elib.tamk.fi/dtk/oppi/lft00875>

Salminen, A. 2011. Mikä ihmeen kirjallisuuskatsaus? Vaasan yliopiston julkaisu. Luettu 18.5.2015. http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf

Saner F. 2014. Rotational thromboelastometry: a step forward to safer patient care? Critical Care. Tulostettu 16.3.2016 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331150/>

Schramko, A., Suojaranta-Ylinen, R. & Niemi, T. 2009. Tromboelastografia ja sen käyttö sydänkirurgiassa. Finnanest 42 (1).

Solomon C., Collis R. E. & Collins P. W. 2012. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. British Journal of Anesthesia. Tulostettu 9.5.2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498756/>

Tinmouth A., McIntyre L & Fowler R. 2008. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. Canadian Medical Association Journal. Luettu 16.5.2016 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151112/>

Tuomi, J. & Sarajärvi, A. 2009. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Veripalvelu. 2016. Verivalmistehinnasto. Luettu 26.5.2016. http://www.terveysportti.fi/kotisivut/sivut.koti?p_sivusto=906

Vikatmaa, L., Schramko, A. & Hiippala, S. 2015. Verenvuoto leikkauksissa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/uusnumero?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&Article_WAR_DL6_Articleportlet_viewType=viewArticle&Article_WAR_DL6_Articleportlet_tunus=duo12480&Article_WAR_DL6_Articleportlet_member=JPPpRX9**SdU

Vilpo, J. 2010. Ilmari Palvan veritaudit. Helsinki: Medivil Oy.

Whiting P., Al M., Westwood M., Ramos IC., Ryder S., Armstrong N., Misso K., Ross J., Severens J. & Kleijnen J. 2015. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment. Tulostettu 13.4.2016 <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-58#abstract>

LIITTEET

Liite 1. Haastattelurunko

1. Miksi ROTEM®-tutkimus haluttiin Tampereelle?
2. Millainen ROTEM®-tutkimus on verrattuna perinteisiin hyytymistutkimuksiin?
3. Millaisia ovat ROTEMIN® käyttöaiheet?
4. Tilataanko samalla myös muita tutkimuksia?
5. Miten ROTEM®-tutkimus on vaikuttanut potilaiden hoitoon?
6. Miten ROTEM®-tutkimus on vaikuttanut kustannuksiin?
7. Miltä ROTEM®-tutkimuksen tulevaisuus vaikuttaa TAYS:ssa?